

LEHRBUCH DES STOFFWECHSELS UND DER STOFFWECHSEL- KRANKHEITEN

VON

DR MED ET PHIL S J THANNHAUSER

O O PROFESSOR DER MEDIZIN DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN KLINIK
DER MEDIZINISCHEN AKADEMIE DÜSSELDORF

MIT 94 TEILS FARBIGEN ABBILDUNGEN IM TEXT



MÜNCHEN
VERLAG VON J F BERGMANN
1929

Alle Rechte,
insbesondere das der Übersetzung, in fremde Sprachen, vorbehalten
Copyright 1929 by J. F. Bergmann in München Printed in Germany
Druck von C. G. Röder G m b H in Leipzig

„Man spricht immer von Originalität, allein was will das sagen? Sowie wir geboren werden, fangt die Welt an auf uns zu wirken, und das geht so fort bis ans Ende. Und überall, was können wir denn unser Eigenes nennen als die Energie, die Kraft das Wollen! Wenn ich sagen konnte, was ich alles großen Vorgängern und Mitlebenden schuldig geworden bin, so bliebe nicht viel übrig.“

Goethe im Gespräche mit J. P. Eckermann

SEINEM MEISTER FR. v. MÜLLER
ZUM 70. GEBURTSTAG IN DANKBARKEIT
SEINEN LEHRERN MITARBEITERN UND
SCHÜLERN IN STETER VERBUNDENHEIT

I Gesamtstoffwechsel, Kraftwechsel	
Historische Entwicklung der Stoffwechselprobleme	1
A Physiologie des Gesamtstoffwechsels	9
Energiegesetz Calorienrechnung Gesetz der Isodynamie Berechnung	
des Calorienbedarfs des Organismus	
1 Grundumsatz Ruh Nüchternwert	12
2 Individuelle Konstanz des Grundumsatzes	13
3 Einfluß verschiedener Faktoren auf den Grundumsatz	13
a) Temperatur (Nervöser Regulationsmechanismus des Wärmehaushaltes)	15
b) Nahrungsaufnahme (Spezifisch dynamische Wirkung der Nährstoffe)	17
c) Muskelarbeit	18
d) Alter Geschlecht und endokrine Organe	19
4 Calorienbedarf unter physiologischen Bedingungen	20
5 Stoffumsatz im Fieber und bei Störungen der Wärmeregulation	22
6 Stoffumsatz im Hunger	23
" Stoffumsatz bei Unterernährung Frage der Luxuskonsumption	25
7 Stoffumsatz bei Überernährung	28
8 Stoffumsatz bei Störungen der Funktion endokriner Organe	28
a) Schilddrüse	31
b) Hypophyse	33
c) Geschlechtsdrüsen	35
B Die Fettsucht	38
1 Klinische Erscheinungen und Formen der Fettsucht	41
a) Mastfettsucht Pankreatogene Mast	42
b) Thyreogene Typus der Fettsucht	44
c) Hypophysärer Typus	47
d) Primär genitaler Typus der Fettsucht oder Typus des Klimakterium praecox	48
e) Cerebraler Typus der Fettsucht	48
f) Legionäre Fettsucht	52
g) Besondere Formen der Fettsucht (Idiopathische oder Dercumsche Krankheit Recklinghausensche Krankheit)	54
2 Therapie der Fettsucht	54
a) Diätetische Therapie	57
b) Medikamentöse Therapie	58
C Die Magersucht	58
1 Klinische Erscheinungen und Formen der Magersucht (endogene Magerkeit)	59
a) Magerkeit bei Morbus Addison	59
b) Thyreogene Magerkeit	59
c) Hypophysäre Magerkeit	59
a) Hypophysäre Magerkeit	59

a) Kohlenhydratbildung aus Eiweiß	269
b) Kohlenhydratbildung aus Fett	272
6 Einfluß des Nervensystems auf den Kohlenhydrathaushalt (nervöse Hyperglucämie und Glucosurie)	284
7 Der Blutzucker und die Konstanz des Zuckergehaltes des Blutes	286
8 Wirkung der inkretorischen Drüsen auf den Kohlenhydrathaushalt (Lebenniere (Adrenalin hyperglucämie und glucosurie) Thyreoidea Hypophyse)	288
9 Wirkung verschiedener Pharmakaka auf den Blutzucker	292
10 Der Phloridzindiabetes	293
11 Der experimentelle Pankreasdiabetes	295
12 Die Bedeutung der inneren Sekretion des Pankreas für den Kohlenhydratstoffwechsel Das Insulin	298
a) Versuche zur Pankreashormongewinnung	298
b) Die Darstellung des Insulins	299
c) Insulineinheit	299
d) Chemische Eigenschaften des Insulins	300
13 Wirkung des Insulins	300
a) auf den Gehalt des Blutes an Zucker und Acetonkörpern	301
b) auf Zucker und Ketonkörperausscheidung	301
c) auf Leber und Muskelglycogen	303
d) auf den Fettstoffwechsel	303
e) auf den respiratorischen Quotienten und respiratorischen Stoffwechsel	305
14 Die Hypoglycämie	307
15 Lipämie und Lipoidämie	308
16 Die Ketonkörper	309
a) Herkunft der Ketonkörper	311
b) Ursache ihrer Entstehung	313
c) Nichtdiabetische Ketonurien	314
d) Folgen der Ketonkörperbildung (Acidosis)	320
C Diabetes mellitus	320
1 Alimentäre Hyperglucämie und Glucosurie Belastungsprobe Pasugere Glucosurie Diabetes innocens , Harmlos	322
2 Erforschung der Stoffwechsellage des Diabetikers Einteilung nach der Schwere der diabetischen Erkrankung Toleranzbestimmung	328
3 Diabetische Glucosurie	328
a) Einfluß verschiedener Kohlenhydrate auf die Glucosurie	329
b) Einfluß der Nahrungseinschränkung auf die Glucosurie	331
c) Wirkung der Eiweißzufuhr auf die Zucker- und Ketonkörperausscheidung	335
d) Bedeutung des Quotienten D/N	336
e) Einfluß der Fettzufuhr auf die Zucker- und Ketonkörperausscheidung	336
f) Einfluß der Arbeit auf Glucosurie Ketonkörperausscheidung und Blutzucker	336
g) Einfluß des Nervensystems	336
h) Einfluß von fieberhaften Erkrankungen auf die Glucosurie	336
4 Folgen der Glucosurie für den Ernährungszustand und den Stoffwechsel des Diabetikers	336
a) Grundumsatz und Nahrungsbedarf des Diabetikers	339
b) Einfluß des Eiweißes auf den Gesamtumsatz	340
c) Einfluß des Fettes auf den Gesamtumsatz	340
5 Der Wasserhaushalt beim Diabetes	340
a) Polyurie und Polydipsie	342
b) Diabetische Ödeme	343
6 Verlauf und Prognose des Diabetes mellitus	343
Begann Bewertung transitorischer Glucosurien Konstitutionelle Typen	343
Unterscheidung von leichten mittelschweren und schweren Fällen	344
7 Das Coma diabeticum	346

	Seite
B Störungen des Blut- und Gallenfarbstoffstoffwechsels	530
1 Ort der Blutfarbstoffbildung	530
2 Anämien	530
a) Chlorose	530
b) Ictinöse Anämie (Leberstoff Milzstoff)	531
c) Bothriocephalusanämie	533
d) Anämie bei hämolytischem Ikterus	533
e) Hämolytische Anämie sensu strictiori	533
3 Erythrämien	534
Polycythämia rubra	534
4 Das Chlorom	535
5 Die Porphyrinurien	535
a) Vorstufen der Porphyrine	535
b) Nachweis der Porphyrine	536
c) Ausscheidung von Porphyrinogen	536
d) Verhalten der Porphyrine im Stoffwechsel	537
e) Sensibilisierende Wirkung der Porphyrine	537
f) Klinische Erscheinungen und Formen der Porphyrinurien	539
g) Therapie der Porphyrinurien	543
C Der Ikterus	544
a) Entstehung Ursachen und Formen des Ikterus	544
b) Frühlich Froschersche Reaktion direkte und indirekte Kupplungsreaktion im Serum	545
c) Ikterus neonatorum	546
VI Pigmentstoffwechsel	
A Pigmente, die sich vom Blut- und Gallenfarbstoff ableiten	547
Hauptpigmente Bronzedinbetes Morbus Gaucher	547
Harnpigmente Urochrome	548
B Pigmente, die sich von Eiweißabbauprodukten herstellen (Melanine)	549
1 Morbus Addison	552
2 Melanosis	553
3 Ochronose	553
C Pigmente, die sich von cyclischen Kohlenwasserstoffen ableiten (Lipochrome)	554
1 Xanthophyll	554
2 Lutein	554
3 Carotin	554
4 Xanthosis cutis diabetica	554
5 Auranthiasis cutis	555
Literaturverzeichnis zu Kapitel V und VI	555
VII Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt	
A Physikalisch-chemische Grundbegriffe	559
Elektrolyte Anionen und Kationen Saure und alkalische Reaktion	
Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration Aktuelle Reaktion und	
Titrationssacidität Pufferwirkung Puffersubstanzen der Säfte	
B Regulation des konstanten p_H im Organismus	562
1 Regulation des p_H durch die Atmung	563
a) Bedeutung der alveolären Kohlensäurespannung für die physikalisch-chemische Atmungsregulation	564
b) Kohlensäurebindungskurve	564
c) Arterienpunkt	564
d) Henderson Hasselbalchsche Gleichung	564

e) Beziehungen der kompensierten und dekompenzierten Acidose und Alkalose zur Alkalireserve	565
f) Einfluß der Nahrung auf die Kohlensäurespannung	566
g) Einfluß des Schlafes	567
h) Einfluß von Erregungszuständen	567
i) Einfluß der Jahreszeiten und des Klimas	568
2 Die Bergkrankheit	569
3 Die Dyspnoen	569
a) Arbeitsdyspnoe	569
b) Pulmonale Dyspnoe	569
c) Centrogene Dyspnoe	569
d) Kardiale Dyspnoe	571
4 Die Blutpuffer als Regulatoren des konstanten pH des Blutes	572
5 Verschiebungen innerhalb der Pufferkapazität bei krankhaften Zuständen Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts	572
a) Acidose	572
b) Alkalose	572
c) Experimentelle Säurevergiftung	577
d) Experimentelle Laugenvergiftung	577
e) Diabetische Acidose	574
6 Regulation des konstanten pH durch die Nieren	574
7 Regulation des konstanten pH durch Darm und Schweiß	575
C. Bedeutung der Osmose für den Mineralstoffwechsel	577
D. Mineralstoffgehalt des Körpers	577
Kristalloide und Kolloide Adsorption Hydratation Oberflächenspannung Elektrischer Zustand Isoelektrischer Punkt Einfluß der Elektrolyte auf die Kolloide Hofmeisterische Reihe	578
E. Regelung des Mineralbedarfs	581
F. Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung	581
G. Mineralzufuhr	582
H. Mineralabfuhr	583
I. Disposition der Darstellung des Mineralstoffwechsels	584
K. Der Chloridstoffwechsel. Natrium- und Kaliumchlorid	589
Kochsalzbedarf Zufuhr Abfuhr Kochsalzentziehung Kochsalzausscheidung Kochsalzausscheidung bei krankhaften Zuständen Substitution des Halogens und Alkalien Chlorverlust bei dauerndem Erbrechen (Magentetanie) Salzfehler Kochsalzretention bei fieberhaften Erkrankungen Kochsalzretention bei Erkrankung der Nieren (nephritische Ödeme) Extrarenale Ödeme Unterschied zwischen K und Na	589
L. Der Phosphatstoffwechsel	591
Bedarf an Phosphaten Verhalten der Phosphate bei mangelnder Zufuhr, bei übermäßiger Zufuhr	591
M. Der Kalkstoffwechsel	591
Kalkbedarf Kalkbilanz Einfluß des Magnesiums auf den Kalkstoffwechsel Kalk und Phosphatumscheidung Kalkretention Kalkbelastungsversuche Verkalkung Mechanismus der Verkalkung Kalkstoffwechsel bei der Rachitis Kalk und Phosphatwerte im Serum bei der Rachitis Kalkbilanzen bei der Rachitis Therapie der Rachitis Rachitis tarda Tetanie Kalk und Phosphatgehalt im Serum bei Tetanie Rachitis bilanzen bei Tetanie Die acidotische und alkalotische Stoffwechselrichtung bei Rachitis bzw Tetanie Tetanie der Erwachsenen Kalkstoffwechsel und Epithelkörperchen Therapie der Tetanie Tetanie als Saisonerkrankung Osteomalacie Der Zustand der Knochen bei Osteomalacie Kalkstoffwechsel bei der Osteomalacie Kalkstoffwechsel bei der Hunger- und Knochenerkrankung Kalkmedienabläge in den Organen Kalklicht Calcinosi universali	591
N. Der Eisenstoffwechsel	605
Eisenbedarf Bilanzversuche Beziehung zum Blutfarbstoff	605

Der Wasserhaushalt

	Seite
1 Der Wasserbestand des Körpers	605
Wasserhaushalt des Plasmas, der Lymphe	
2 Der Flüssigkeitsaustausch zwischen Capillaren und Gewebsflüssigkeit	609
Donnan'sches Membrangleichgewicht Quellungsdruck	
3 Flüssigkeitsaustausch zwischen Gewebsflüssigkeit und Zelle	612
Overtonsche Theorie Einfluß der Quellung Einfluß der Oberflächenaktivität (Traube Warburg)	
4 Wasserbilanz	614
a) Wasseraufnahme	614
b) Wasserabgabe durch Niere, Haut, Lunge, Darm, Schweiß	614
5 Wirkung vermehrter Wasseraufnahme	615
6 Abhängigkeit der Wasserabgabe vom Salzbestand	616
Bedeutung des Na für die Wasserretention	
7 Wasserretention bei Aderlaß, Blutverlust, Stoffansatz, Wasserretention bei Fettleibigen	617
8 Wasserverlust im Hunger	619
9 Hormonale Einflüsse auf den Wasserwechsel	619
a) Schilddrüse und Wasserwechsel	620
b) Hypophyse und Wasserwechsel	620
Diabetes insipidus (Klinik, pathologische Anatomie, Ätiologie, Therapie)	622
c) Nebenniere und Wasserwechsel Wirkung des Adrenalins auf den Wasser- und Mineralhaushalt	626
d) Ovarien und Wasserhaushalt	626
e) Pankreas und Wasserhaushalt (Insulin)	627
f) Leber und Wasserhaushalt	627
10 Nervöse Einflüsse auf den Wasserwechsel	627
11 Die Polyurie	629
Spezialfälle: Migräne, Epilepsie, Zwangspolyurie, diabetische Polyurie	
12 Die Oligurie	630
13 Das Ödem	631
Ödementstehung Chemische Beschaffenheit der Ödemflüssigkeit	
a) Nephritische Ödeme	632
b) Nephrotische Ödeme	633
c) Kardiale Ödeme	633
d) Hungerödem, Ödemkrankheit	634
e) Diabetische Ödeme	634
f) Neurotische Ödeme	635
g) Wasserretention bei Fieber und Infektionskrankheiten	635
h) Spezialfälle von lokalen Ödemen: Elephantiasis	635
14 Pharmakologische Wirkungen auf den Wasserwechsel	635
Literaturverzeichnis	636

XIII Sediment und Steinbildungen

1 Sedimentbildungen	642
1 Phosphaturie	642
a) Ätiologie	642
b) Klinische Symptomatologie	645
c) Therapie	646
2 Urienurie	647
a) Ätiologie	647
Löslichkeit der freien Harnsäure und der harnsauren Salze im Harn.	
Beziehungen der Gicht zur Urienurie und Uratsteinbildung	
b) Klinische Symptomatologie	649
c) Therapie	649
3 Oxalurie	650
a) Ätiologie	650
Oxalsäurestoffwechsel, Vorstufen der Oxalsäure	
b) Therapie Gehalt verschiedener Nahrungsmittel an Oxalsäure und Oxalsäurebildnern	652

B	Steinbildungen in den abführenden Harnwegen	Seite 653
	Die Bedingungen zur Entstehung von Steinen in den abführenden Harnwegen	
1	Harnsäureinfarkt der Neugeborenen	656
2	Seltenerer Konkrementbildungen in den abführenden Harnwegen	657
	a) Cystinsteine	657
	b) Xanthinsteine	657
	c) Indigesteine	657
	d) Cholesterinfettsteine	657
	e) Calciumcarbonatsteine	657
	Klinisches Bild der Steinkolik	657
	Therapie	659
C	Die Gallensteinbildung	659
1	Zusammensetzung der Galle	659
2	Die Entstehung der Gallensteine	660
3	Das Wachstum der Gallensteine	663
4	Diagnostik der Gallensteine	663
5	Therapie	664
	Fettgewebsnehr so den Lunkress	666
D	Pankreassteine	666
	Literaturverzeichnis	667

VIII Vitamine und Avitaminosen

Begriffsbestimmung Geschichte der Vitaminforschung

1	Vitamin A Keratomalacie und Xerophthalmie	670
	a) Über die chemische Natur des Vitamins A	672
	b) Klinische Erscheinungen	672
	c) Therapie und Prophylaxe	674
2	Vitamin D Rachitis	675
		675
		676
	Vitamin D	676
		676
		676
		677
		681
		681
	b) Therapie	682
3	Vitamin B Beri-beri	682
	a) Entdeckung	682
	b) Tierexperimentelle Erzeugung von Beri-beri	683
	c) Chemische Natur	684
	d) Vorkommen des Vitamins	685
	e) Klinische Erscheinungen der Beri-beri	685
	f) Therapie	687
4	Vitamin C Skorbut	687
	a) Vorkommen und Eigenschaften des Vitamins	688
	b) Klinisches Krankheitsbild des Skorbut beim Erwachsenen	689
	c) Der Skorbut im Säuglings- und Kindesalter (Möller-Barlowische Krankheit)	690
	d) Prophylaxe und Therapie	691
5	Vitamin E Antisterilitätsfaktor	691
	Wachstums- und ansatzfördernde Vitamine Quantitative Verhältnisse	
	der Vitaminzufuhr Die Ödemkrankheit	
	Literaturverzeichnis	693

Ein weiterer Versuch Priestleys zeigt daß beim Erhitzen von rotem Quecksilber (Quecksilberoxyd) auf Rotglut ein Gas entsteht in welchem eine Kerze mit großer Flamme brennt — Priestley schloß aus diesen Versuchen daß sowohl durch die wachsende Pflanze als auch beim Erhitzen des roten Queck-

silber kannte daß Kohlensäure eine Verbindung von Kohle und Sauerstoff ist. Wenn man Quecksilberoxyd allein erhitzt, entsteht nur Sauerstoff (air respirable). Quecksilberoxyd mit Kohle gegluht, läßt Kohlensäure (Fixed air Black [1728 bis 1799] Priestley) entstehen.

Glasglocke ein und zeigte daß aus das ist Sauerstoff verschwunden. Erkenntnis machten Lavoisier & physiologie grundlegenden Unter-

suchungen

Die Forscher bestimmten die Menge Kohlensäure (air fixe) welche ein Meerschweinchen in 10 Stunden produziert. Ein weiteres Meerschweinchen wurde die gleiche Zeit (10 Stunden) in ein von den Untersuchern konstruiertes Eis-calorimeter gesetzt und die Menge Eis ermittelt die in 10 Stunden geschmolzen wurde. Hierauf wurde festgestellt wieviel Kohle beim Brennen die gleiche Menge Kohlensäure liefert als dies das Meerschweinchen in 10 Stunden Versuch getan hat. Diese Kohlenmenge wurde im Calorimeter verbrannt und ebenfalls

schweinchen waren erfroren, das Respirationswasser wurde dem Schmelzwasser zugezählt. Die Eistemperatur steigerte die Warmbildung im Tier. Trotzdem hielt Lavoisier das Monumentale dieses Experimentes fest. Die zweierlei Art der Wärme — animalische Wärme und Verbrennungswärme der Kohle — haben nahezu den gleichen Effekt. Wir können direkt ohne Hypothese schließen daß die tierische Wärme zum größten Teil durch die Umwandlung von Sauerstoff (air pur) in Kohlen-säure (air fixe) entsteht.

In weiteren Untersuchungen konnte Wasser, Salpeter und Schwefelsäure auf eine exakte experimentelle Widerlegung Phlogiston abfertigen. Trotzdem konnte globale chemische Weltzeit Priestley, Cavendish und Schöele sich nicht von der Phlogistontheorie losreißen. Nur Black bekannte sich zu den Anschauungen Lavoisiers. Der Kulminationspunkt des wissenschaftlichen Schaffens Lavoisiers sind die

ersten Versuch mit dem Apparat von Seguin gebührt das aus der Gasaanalyse als Methode hier zu diesen Versuchen benutzte sind leider nicht beschrieben wir besitzen nur Bilder, welche die Frau Lavoisiers unter Beihilfe des berühmten Malers Gerard David aus dem Gedächtnis nach dem Apparat mit Seguin im wissenschaftlichen Wert und Bedeutung erkennen Wenn auch die Versuchsergebnisse sind überkommen und bilden den Grundstock unseres Wissens über den menschlichen Stoffwechsel

1 Die stündliche Sauerstoffmenge die ein ruhender fastender Mensch bei 26°C aufnimmt sind 1210 Kubikzoll = 24 l

2 Bei einer Temperatur von 12°C steigt der Sauerstoffverbrauch auf 1344 Kubikzoll = 27 l

3 Die gleiche Versuchsanordnung aber mit Nahrungsaufnahme zeigt einen Sauerstoffverbrauch von 1800 bis 1900 Kubikzoll = 38 l

Wird gleichzeitig körperliche Arbeit geleistet so steigt die verbrauchte Sauerstoffmenge auf 3200—4600 Kubikzoll = 65—91 l

Lavoisier fand in seinen Versuchen daß die Menge des aufgenommenen Sauerstoffs und der ausgeschiedenen Kohlensäure abhängig ist

1 von der Nahrung

2 von der Arbeit

3 von der Umgebungstemperatur

Bewundernd stehen wir vor dem Genie Lavoisiers der kurz nachdem er den Chemismus der Verbrennungserscheinung erkannte seine Entdeckung auf die Probleme der Lebenserscheinungen mit zwingender Schlusskraft auswertete

Guillotine als Opfer des Revolutionsterrors 50 Jahre alt Bei der Enthauptung flüsterte der berühmte Mathematiker Lagrange seinem Nachbar zu Nur ein Augenblick und dieses Haupt fiel 100 Jahre werden nicht ausreichen um einen Kopf wie diesen wieder erstehen zu lassen

Ein großer Trugschluß unterwarf Lavoisier Er glaubte daß die Verbrennungen im Organismus sich in der Lunge vollziehen Hier sollte eine Flüssigkeit die Wasserstoff und Kohlenstoff enthält durch den eingeatmeten Sauerstoff zu Wasser und Kohlensäure verbrannt werden Bereits Lavoisiers Zeitgenosse und Freund Lagrange hielt dieser Hypothese entgegen daß in diesem Fall die Temperatur in der Lunge höher sein mußte als irgendwo im Körper

Nachdem Magnus (1803—1870) die Anwesenheit von Sauerstoff und Kohlensäure im Blute erwiesen hatte wurden die Verbrennungsvorgänge in das Blut verlegt

Liebig² konnte zeigen daß nicht Kohlenstoff und Wasserstoff im Organismus verbrennen sondern die hochmolekularen Nahrungsstoffe selbst dem oxydativen Abbau unterliegen

Mit Liebig (1803—1873) beginnt eine neue Periode der Stoffwechselforschung Der junge Liebig studierte in Paris zu einer Zeit wo dort La place Bertholot Gay Lussac Thénard, Laennec und Magendie lebten kaum 21 Jahre alt kam Liebig auf den neu errichteten Lehrstuhl der Chemie in Gießen Hier begründete er die Methode der Elementaranalyse orga-

nischer Verbindungen die moderne Chemie. Wichtige organische Substanzen waren lange vor Liebig entdeckt, ihre elementare Zusammensetzung konnte erst durch Liebig's Methodik erforscht werden. Liebig war in einem viel zu naturwissenschaftlichen Milieu in Paris groß geworden, um zu vergessen, daß die gewonnenen neuen chemischen Erkenntnisse zufoiderst auf der Chemie der Lebensvorgänge aufgebaut werden müssen. Liebig teilte die Nahrungsstoffe in Eiweiß, Kohlenhydrate und Fette. Durch seine Elementaranalyse wußte er die Menge des im Eiweiß enthaltenen Stickstoffs. Liebig sprach bereits die Vermutung aus, daß die Stickstoffmenge des Urins ein Maß für die Eiweißumsetzung im Tierkörper sein konnte. Dieser Gedanke Liebig's wurde von F W Bidder und C Schmidt in Dorpat aufgegriffen und erstmals in Tierversuchen einer experimentellen Prüfung unterworfen. Die Experimente von Bidder und Schmidt erlangten erst volle Beweiskraft durch die ausgedehnten Untersuchungen von Carl v Voit (1831—1908).

Voit¹ fütterte einen Hund während 25 Tagen mit 20 kg Fleisch

Versuchsdauer
Aufgenommene Fleischmenge
Ausgeschiedene N Menge im Harn
" Kot

25 Tage
20 kg = 980 0 g N
943 7 g N
39,1 g N
982,8 g N

Differenz der aufgenommenen und ausgeschiedenen N Menge = 3,2 g
= $\frac{3}{10}\%$ N erscheint also nahezu der gesamte in der Nahrung enthaltene Stickstoff im Harn wieder. Mit diesem Experiment ist der unerschütterliche Grundstein für jedwede Forschung des Eiweißstoffwechsels gelegt. Der Stickstoffwechsel vollzieht sich fast ausschließlich durch Nahrungsaufnahme und Urinausfuhr. Die N Schlacken im Kot sind, wie der obige Versuch zeigt, nicht erheblich. Der Stickstoff der Luft geht nicht in den Stoffwechsel über. Er lost sich wie Voit zeigen konnte, entsprechend seines Partialdruckes in der atmosphärischen Luft in den Körperflüssigkeiten. Auch im Stoffwechsel entsteht beim Eiweißabbau kein gasförmiger Stickstoff. Das beim Eiweißabbau sich bildende Ammoniak verläßt den Körper nicht durch die Atmung (Ssaskin). Während die Ausatemungsluft keine nachweisbaren aus dem N Umsatz stammenden Mengen N haltiger Verbindungen enthält, sind ganz geringe, bei Stoffwechselversuchen aber nicht in Rechnung zu ziehende N Mengen im Schweiß, in den Hsutaabschülferungen und in den Haaren enthalten. Nach Benedict nur 0,071 g N im Tage enthalten. Moleschot berechnet den täglichen N Verlust an Haaren und Nageln mit 0 097 g N.

Voit's Versuchsergebnis daß die ausgeschiedene N Menge dem N-Gehalt der aufgenommenen und verbrannten Eiweißmenge entspricht, gestattete dem Forscher auch rückläufig aus der Menge des ausgeschiedenen Stickstoffs auf die Menge des aufgenommenen Nahrungseiweißes umzurechnen. Eiweiß enthält ca 16% N,

d h 100 g Eiweiß = 16 g N

1 g ausgeschiedener Stickstoff entspricht $\frac{100}{16}$ Eiweiß = 6 25 g Eiweiß. Wird mehr Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen so kann man daraus schließen, daß Körpereiweiß eingeschmilt wird. Wird weniger Stickstoff ausgeschieden als aufgenommen, so kann man folgern daß Stickstoff retiniert und zum Aufbau von Körpereiweiß verwendet wird.

Die Menge des Sauerstoffs, die im Hunger in der ersten Zeit keine Kohlenhydrate verbrannt werden und der Glucogenvorrat unangetastet bleibt. Die 169,95 g C können also nur durch Verbrennung von Fett entstanden sein. Fett enthält 76,52% C. 169,95 g C entsprechen also 222,1 g Fett.

100 g Eiweiß	verbrauchen 133,43 g O
100 g Kohlenhydrate	118,5 g O
100 g Fett	988,5 g O

Nach diesen Zahlen waren für die im Voitschen Hungerversuch verbrannten Eiweiß- und Fettmengen 730,24 g O nötig. Tatsächlich verbraucht wurden 770,9 g O. Wurden die 169,95 g C nicht wie Voit annahm von Fett sondern von verbrannten Kohlenhydraten herrühren so wären nur 452,7 g O nötig gewesen. Nachdem Voit und Pettenkofer aus diesem grundlegenden Versuch

hydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe

an Fett vollständig zum Ansatz kommt

die von Lavoisier und Liebig überkommene Ansicht daß die Sauerstoffaufnahme der Anstoß zu den Verbrennungsprozessen im Körper sei widerlegt werden. Die Menge der aufgenommenen Nahrung oder der Mindestbedarf des Organismus bestimmt den Abbau der Brennstoffe und nicht die Quantität der Sauerstoffzufuhr. Aus dieser Feststellung geht ferner hervor daß der Stoff

Diese sinnfällige Art der Berechnung des Eiweißumsatzes aus der N Ausscheidung veranlaßte Voit in Gemeinschaft mit Pettenkofer einen Apparat zu konstruieren, mit dessen Hilfe man die Ausscheidung von Kohlensäure und Wasser bestimmen konnte. Aus den gefundenen Zahlen der Kohlensäureausscheidung mußte dann auch hier die Menge der verbrannten kohlenstoffhaltigen Verbindungen errechnet werden können. Die Konstruktion eines Respirationsapparates hatten bereits Lavoisier, Regnault und Reiset ausgeführt. Die Einzelheiten der Konstruktion des Lavoisierschen Apparates, mit dem Lavoisier die grundlegenden Experimente über den Sauerstoffverbrauch (s S 4) des Menschen ermittelte, blieben unbekannt und konnten deshalb von Pettenkofer und Voit nicht verwertet werden. Regnault und Reiset benutzten für die Experimente an kleinen Tieren eine Glasglocke, die nur die

Pettenkofer durch
und wird durch eine
Volumen bestimmt

Die Ventilationsgröße war ca. 500 000 l im Tage. Da es unbequem ist, ein so großes Luftquantum zu analysieren, wurde in einzelnen Zwischenräumen in Proben der Gehalt der zuströmenden und abströmenden Luft an Kohlensäure und Wasser festgestellt. Indem die Differenz an Kohlensäure und Wasser in der zu und abströmenden Luft festgestellt und auf die Gesamtmenge der in den Gasuhren gemessenen verbrauchten Luft umgerechnet wurde, konnte man bestimmen, wieviel von dem im Respirationsraume lebenden Menschen stammte. Das anschaulichste Bild eines derartigen Respirationsversuches erhält man wenn man den ersten Respirationsversuch von Pettenkofer und Voit* sich zahlenmäßig vergegenwärtigt. Dieser Versuch wurde an einem Mann gemacht der während des Versuches hungern mußte*.

Gew zu Beginn d Vers	71 090 kg	Gew am Ende d Vers	70 160 kg
Trinkwasser	1 0548 kg	abgegeben CO ₂	0 7383 kg
	72 1448 kg	ausgesch Wasser	0,8289 kg
		Urin	1 1975 kg
			<u>72 9247 kg</u>

Differenz von 72 9247 und 72 1448 = 0 7799 = verbrauchter Sauerstoff

Die Untersuchung des Urins ergab 11 33 g N 5 81 g C

Der Kohlenstoff der Expirationsluft aus der CO₂ berechnet = 201 30 g C

Totale Ausfuhr an Kohlenstoff 5 81 g C

201 30 g C

207,11 g C

(Im Hunger ist der C Gehalt des Kotes zu vernachlässigen)

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen C und N ist

C = 207 11 g

N = 11,33 g

Aus diesen auf experimentellem Wege gefundenen Zahlen konnten Pettenkofer und Voit die Menge der verbrannten Nahrungsstoffe auf folgende Weise errechnen

* In dem Originalversuch bekam die Versuchsperson eine kleine Menge Liebig's Fleischextrakt. Die Zahlen für C und N für diese kleine Nahrungsmenge sind bei den angegebenen Bilanzahlen aus didaktischen Gründen bereits in Abzug gebracht.

Jedem

Wenn

gt dies

daß er im Hunger 11 33 6 25 — 70 81 g seines eigenen Eiweißes abgebaut hat

Die Elementaranalyse des Eiweißes hat ergeben daß im Molekul des Fleisch eiweißes 1 g N entsprechen 3 28 g C In unserem Versuch wurden 11 33 g N

utem

aus

t aus

Ver

daß

d der

Glucogenvorrat unangetastet bleibt Die 169 95 g C können also nur durch Verbrennung von Fett entstanden sein Fett enthält 76 52% C 169 95 g C entsprechen also 222 1 g Fett

1

Fett benötigen wenn sie außerhalb des Körpers verbrennen

100 g Eiweiß verbrauchen 133 43 g O

100 g Kohlenhydrate 118 5 g O

100 g Fett 288 5 g O

Nach diesen Zahlen waren für die im Voit'schen Hungerversuch verbrannten Eiweiß und Fettmengen 735 24 g O nötig Tatsächlich verbraucht wurden 770 9 g O Wurden die 169 95 g C nicht wie Voit annahm von Fett sondern von verbrannten Kohlenhydraten herrühren so waren nur 452 7 g O nötig gewesen

Nachdem Voit und Pettenkofer aus diesem grundlegenden Versuch

hydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe führt Es wurde der Einfluß von körperlicher Arbeit der Ruhe der Temperatur auf die Verbrennungsvorgänge studiert Es konnte gezeigt werden daß im Hunger

Eiweißfütterung einen Organismus auf seinem Bestand an Eiweiß und Fett erhalten kann und daß bei reichlicher Eiweißnahrung ein Nahrungsüberschuß an Fett vollständig zum Ansatz kommt

aufnahme der Anstoß zu den Verbrennungsprozessen im Körper sei widerlegt werden Die Menge der aufgenommenen Nahrung oder der Mindestbedarf des Organismus bestimmt den Abbau der Brennstoffe und nicht die Quantität der Sauerstoffzufuhr Aus dieser Feststellung geht ferner hervor daß der Stoff

Diese sinnfällige Art der Berechnung des Eiweißumsatzes aus der N Ausscheidung veranlaßte Voit in Gemeinschaft mit Pettenkofer einen Apparat zu konstruieren mit dessen Hilfe man die Ausscheidung von Kohlensäure und Wasser bestimmen konnte. Aus den gefundenen Zahlen der Kohlensäureausscheidung mußte dann auch hier die Menge der verbrannten kohlenstoffhaltigen Verbindungen errechnet werden können. Die Konstruktion eines Respirationsapparates hatten bereits Lavoisier, Regnault und Reiset ausgeführt. Die Einzelheiten der Konstruktion des Lavoisierschen Apparates mit dem Lavoisier die grundlegenden Experimente über den Sauerstoffverbrauch (s S 4) des Menschen ermittelte, blieben unbekannt und konnten deshalb von Pettenkofer und Voit nicht verwertet werden. Regnault und Reiset benutzten für die Experimente an kleinen Tieren eine Glasglocke, die nur die

Menschen bei seinen gewöhnlichen Geflogenheiten zu untersuchen. Die Konstruktion der Respirationskammer ist zum größten Teil von Pettenkofer durchgeführt. Die Luft tritt durch eine kleine Öffnung frei ein und wird durch eine zweite Öffnung durch einen Gasometer abgesaugt, der ihr Volumen bestimmt. Die Ventilationsgröße war ca. 500 000 l im Tage. Da es unbequem ist ein so großes Luftquantum zu analysieren, wurde in einzelnen Zwischenräumen in Proben der Gehalt der zuströmenden und abstromenden Luft an Kohlensäure und Wasser festgestellt. Indem die Differenz an Kohlensäure und Wasser in der zu- und abstromenden Luft festgestellt und auf die Gesamtmenge der in den Gasuhren gemessenen verbrauchten Luft umgerechnet wurde, konnte man bestimmen, wieviel von dem im Respirationsraume lebenden Menschen stammte. Das anschaulichste Bild eines derartigen Respirationsversuches erhält man, wenn man den ersten Respirationsversuch von Pettenkofer und Voit* sich zahlenmäßig vergegenwärtigt. Dieser Versuch wurde an einem Mann gemacht, der während des Versuches hungern mußte*.

Gew zu Beginn d Vers	71 090 kg	Gew am Ende d Vers	70 160 kg
Trinkwasser	1 0548 kg	abgegeben CO ₂	0 7383 kg
	72 1448 kg	ausgesch Wasser	0 8289 kg
		Urin	1 1975 kg
			72 9247 kg

Differenz von 72 9247 und 72 1448 = 0 7799 — verbrauchter Sauerstoff

Die Untersuchung des Urins ergab 11 33 g N, 5 81 g C

Der Kohlenstoff der Exspirationsluft aus der CO₂ berechnet = 201 30 g C

Totale Ausfuhr an Kohlenstoff 5 81 g C

201 30 g C

207 11 g C

(Im Hunger ist der C Gehalt des Hotes zu vernachlässigen)

Die Gesamtmenge des ausgeschiedenen C und N ist

C = 207 11 g

N = 11 33 g

Aus diesen auf experimentellem Wege gefundenen Zahlen konnten Pettenkofer und Voit die Menge der verbrannten Nahrungstoffe auf folgende Weise errechnen:

* In dem Originalversuch bekam die Versuchsperson eine kleine Menge Liebig's Fleischextrakt. Die Zahlen für C und N für diese kleine Nahrungsmenge sind bei den angegebenen Bilanzahlen aus didaktischen Gründen bereits in Abzug gebracht.

verbranntem Eiweiß stammen können. Diese Kohlenstoffmenge ist durch Verbrennung von Kohlenhydraten und Fett entstanden. Voit konnte zeigen, daß im Hunger in der ersten Zeit keine Kohlenhydrate verbrannt werden und der Glucogenvorrat unangetastet bleibt. Die 169,95 g C können also nur durch Verbrennung von Fett entstanden sein. Fett enthält 76,52% C. 169,95 g C entsprechen also 222,1 g Fett.

Nach diesen Berechnungen beträgt der Kohlenstoffgehalt des verbrannten Fettes 222,1 g.

Fett benötigen, wenn sie außerhalb des Körpers verbrennen:

100 g Eiweiß	verbrauchen	133,43 g O
100 g Kohlenhydrate		118,5 g O
100 g Fett		288,5 g O

Nach diesen Zahlen waren für die im Voitschen Hungerversuch verbrannten Eiweiß- und Fettmengen 735,94 g O nötig. Tatsächlich verbraucht wurden 700,9 g O. Wurden die 169,95 g C nicht wie Voit annahm von Fett sondern von verbrannten Kohlenhydraten herrühren, so waren nur 452,7 g O nötig gewesen.

Nachdem Voit und Pottenger aus diesem grundlegenden Versuch

hydratnahrung zur Verbrennung oder zur Aufspeicherung der Nahrungsstoffe führt. Es war also der Fettstoffwechsel, der die Hauptrolle spielte.

Wie man sieht, so ist es nunmehr gezeigt, daß man durch ausschließliche Eiweißfütterung einen Organismus auf seinem Bestand an Eiweiß und Fett erhalten kann und daß bei reichlicher Eiweißnahrung ein Nahrungsüberschuß an Fett vollständig zum Ansatz kommt.

d
1

Sauerstoffzufuhr. Aus dieser Feststellung geht ferner hervor, daß der Stoff

„ „ „ für die Physiologie und Pathologie
einstmals ein philosophisches
nolare Geschehen vollzieht sich
umoralen Reizen regulierter

Impulse

Körper Lebenserscheinungen hervorzubringen Lebenserscheinungen sind Be

A Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Für den Kraftwechsel gilt als erstes Grundgesetz die Unzerstorbarkeit der K_{1781} Energie und als zweites Gesetz der zweite Hauptsatz der Thermodynamik

Lavoisier war der erste welcher die Identität der tierischen und der Brennwärme erkannte. Er verglich die tierische Wärme welche nach seiner Ansicht durch Oxydationsvorgänge im Organismus erzeugt wird mit der Wärme die eine brennende Kerze hervorbringt. Lavoisier brachte ein Meerschweinchen in ein Eisecalorimeter und bestimmte aus der Menge des geschmolzenen Eisens die abgegebene tierische Wärme. Alsdann machte er einen gleich langen Respirationversuch und bestimmte die in dieser Zeit abgegebene Kohlensäuremenge. Hierauf verglich er die Warmemengen die entstehen wenn die gleiche Menge Kohlensäure durch brennende Kohle erzeugt wird mit der tatsächlich abgegebenen tierischen Wärme. In dem einen Fall wurden 31 Cal. in dem anderen Fall 25 Cal. gefunden. Für dieses primitive wie Lavoisier selbst erkannte mit Versuchsfehlern behaftete Experiment ein Resultat welches Lavoisiers These daß die Quelle der tierischen Wärme Verbrennungsvorgänge im Organismus seien befestigte. Fast gleichzeitig zeigte Crawford (1748—1795) in England daß gleichgültig ob in einem Wasserecalorimeter eine Waelskerze oder Kohle brenne oder ein Meerschweinchen lebe für eine bestimmte verbrannte Sauerstoffmenge die Temperatur des Wassers im Calorimeter um gleiche Grade ansteigt.

Spätere Untersuchungen von Despretz (1792—1863) und Dulong (1785

nung zu CO und H_2O entsprechen wurde Bidder und Schmidt und hauptsächlich Voit und seine Schule konnten diesen scheinbaren Widerspruch gegen das Gesetz von der Erhaltung der Energie aufklären. Diese Forscher zeigten nämlich, daß es wohl für Fett und Kohlenhydrate richtig ist, die vollständigen Verbrennungswerte anzunehmen, daß aber diese Annahme für das Eiweiß unrichtig ist. Das Eiweiß wird im Stoffwechsel nicht vollständig bis zu Wasser und Kohlensäure verbrannt, sondern der stickstoffhaltige Harnstoff, welcher noch ein ansehnliches calorisches Äquivalent bei seiner vollständigen Verbrennung zu liefern imstande ist, wird als Endprodukt ausgeschieden. Zudem sind auch noch die im Kot unvollständig verbrannt zur Ausscheidung gelangenden Stoffe für das Defizit an Wärmeproduktion zu berücksichtigen. Nimmt man die Verbrennungsreste der im Urin und Kot erscheinenden unvollständig verbrannten Endprodukte des Eiweißstoffwechsels zur tatsächlich produzierten Wärme hinzu, so kommt man auf den vollen Wert der Warmemenge, den diese Substanzen bei der Verbrennung im Calorimeter geben. Die Übereinstimmung des berechneten Wertes mit dem experimentell gefundenen Wert der Wärmeproduktion war der endgültige Beweis für die Richtigkeit der Erhaltung der Energie im tierischen

ihrem ganzen Ausmaß als Faktor in die Calorienrechnung einzusetzen ist, da ob die Konsequenz des zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik mit dem Begriff der Entropie, hat sich aber nicht kommenden. Die praktische Verwendbarkeit der Calorienrechnung ist somit durchaus berechtigt, wenngleich gesagt werden muß, daß die Voraussetzungen (Berthelot'sche Lehre) mathematisch anfechtbar sind.

or en
haushalt

1 kg (bzw. g) Wasser
Demnach stellt s

1 g Fett 9.3 Cal
1 g Kohlenhydrat 4.1 Cal

Rubner² unternahm auf Veranlassung seines Lehrers Voit Untersuchungen

ff. a. nander

haushalt nach Maßgabe ihres Brennwertes unter gewissen Voraussetzungen (Mindestmaß an Eiweiß) vertreten können.

100 g Eiweiß = 100 g Kohlenhydrat = 441 g Fett Jede dieser drei Größen entwickelt im Körper die gleiche kinetische Energie ausgedrückt in Calorien
 Zahl = 410 Calorien und kann isodynam für einander eintreten Dieses von Rubner postulierte Gesetz der Isodynamie ist nur ein Spezialfall des Gesetzes der Erhaltung der Energie Gesetz der Isodynamie

Das Gesetz der Isodynamie das wechselseitige Eintreten eines Nährstoffes

überschüssigem Calorienangebot nur mit Kohlenhydraten oder Fett zu ernähren und ihn dabei auf seinem Bestand zu erhalten Eine gewisse Menge stickstoffhaltiger Substanz muß stets zugeführt werden Sie kann niemals auch nicht durch Verdoppelung isodynamer Mengen anderer Nährstoffe ersetzt werden Wir werden auf diesen Punkt noch ausführlich bei der Besprechung des Eiweißhaushaltes und speziell des Eiweißminimums (s S 131) zu reden kommen

Die durch das Gesetz der Isodynamie von Rubner begründete energetische Auffassung des Stoffwechsels setzt uns in den Stand den Bedarf des Organismus an Nährstoffen in Calorien d h Brennwerten auszudrücken und damit all gemeingültige Normalzahlen aufzufinden

scheiden mußte Leider feststellen Man mußte Berechnung wird eine sc Carl Bergmann⁸ und oberfläche zu reduzieren Rubner sagte daß beim hungernden und ruhenden Warmblüter bei ungleicher Größe der Energieverbrauch proportional der Ober

worden Pfaundler wendet ein daß neben der Körperoberfläche auch die Lungen und Darmoberfläche eine Rolle spielt H v Hosslin zeigte daß das Oberflächengesetz nur ein Spezialfall eines allgemeinen Flächengesetzes ist und daß der Calorienbedarf vielmehr dem Körperquerschnitt proportional zu setzen sei eine
 Trotz d_{er} Oberfläche oder aufgefunden wurde
 Körperoberfläche Calorienbedarfs auf die
 Körperoberfläche Lange Zeit berechnete

man nach der Meerschenschen Oberflächenformel die Oberfläche $O = K \cdot G^2$ wobei für den Menschen $K = 12.3$ ist Besser ist die Du Bois'sche¹³ Formel in welche auch die Länge des Körpers mit einbezogen wird

$$O = \text{Gewicht}^{0.725} \cdot \text{Länge}^{0.725} \cdot 71.84 \text{ oder einfacher}$$

$$O = \sqrt[3]{\text{Gewicht} \cdot \text{Länge}^3} \cdot 167.2$$

Die Du Bois'sche Formel ist für die Klinik durchaus brauchbar, obgleich gesagt werden muß, daß die Oberfläche nicht allein für den Umsatz maßgebend ist, da Körpergewicht und Länge nicht nur in ihrer Relation zur Oberfläche gewertet werden mußten. Jede Größe für sich hat einen differenten Einfluß auf d

rücksichtigung des Alters und des Gewichts und der Größe der Grundumsatz angegeben ist. Diese Tabellen geben einen ausgezeichneten Anhaltspunkt für die Berechnung bei normalen Individuen, sie versagen aber bei körperlich anormalen Individuen (besonders bei kleinen Menschen Chondrodystrophie usw.)

Für die Praxis hat sich die Berechnung auf das Gewicht trotz ihrer Ungenauigkeit eingebürgert. Als Korrektur des tatsächlichen Gewichts gebraucht man am besten die Oeder'sche Berechnung des Idealgewichts. Nach Oeder¹⁵ ist die doppelte Scheitelymphysenlänge in Zentimeter weniger 100 = dem Sollgewicht in Kilogramm. Noch einfacher ist die Berechnung aus der Körperlänge weniger 100 = kg des Sollgewichts.

Die im Respirationsversuch für den Grundumsatz gefundenen und die nach den Formeln von Du Bois und nach den Zahlen von Harris-Benedict errechneten Werte stimmen leidlich überein.

Als Grundumsatz oder Ruh Nuchternwert bezeichnet man diejenige Calorienmenge, welche der Organismus bei vollständiger Muskelruhe in nüchternem Zustande innerhalb der physikalischen Warmeregulationsbreite umsetzt. Die letzte Mahlzeit soll mindestens 12 Stunden vor der Bestimmung zurückliegen, Erweiß soll aus später zu erörternden Gründen 24 Stunden vor Bestimmung des Grundumsatzes nicht genossen werden.

Ist eine Bestimmung des Grundumsatzes mit guter Methode (ich verweise auf das Buch meines Mitarbeiters E. Krauß Lehrbuch der Stoffwechselmethodik Leipzig S. Hirzel 1928) nicht möglich, so liefern die am Schluß dieses Lehrbuches wiedergegebenen Tabellen von Harris Benedict für den Grundumsatz ausgezeichnete Durchschnittswerte. Die Tabellen von Harris Benedict umfassen lediglich Grundumsatzwerte von erwachsenen Personen im Alter von 21—70 Jahren mit einem Körpergewicht von 25—124 kg und einer Körperlänge von 151—200 cm. Angaben über den Grundumsatz im Kindesalter finden sich auf Seite 18 nach den Angaben von Magnus Levy und Falk.

Für die klinischen Fragestellungen ist es von entscheidender Wichtigkeit, inwieweit ein Abweichen von der errechneten Norm noch in die physiologische Breite der individuellen Schwankungen fällt. Nach Grafe nimmt man mit Magnus Levy Du Bois u. a. an, daß Werte, die sich um 10% nach oben und

Zu erörtern ist noch die individuelle Konstanz des Grundumsatzes, d. h. ob bei dem gleichen Individuum bei gleichem Ernährungszustand und Körpergewicht, gleicher Innen- und Außentemperatur die Intensität der Verbrennungen konstant ist. Während eine Reihe von Untersuchern, besonders Zuntz¹⁾ und seine Mitarbeiter durch zahlreiche penibel durchgeführte Selbstversuche innerhalb einiger Decennien sich für eine solche Konstanz aussprachen und eine maximale Schwankung von 7% um den Mittelwert fanden, erhob Benedict²⁾ Befunde, die Schwankungen bis 31,3% zeigten. Benedict stellte aber fest, daß die Schwankungen nur bei zeitlich weit auseinanderliegenden Versuchen so groß sind, und daß kurz aufeinanderfolgende Versuche gut übereinstimmende Zahlen geben, so daß die Möglichkeit durchaus gegeben ist, am gleichen Individuum den Einfluß besonderer Faktoren auf den Grundumsatz zu studieren (s. w. v.). Geßler³⁾ machte die Feststellung, daß der Grundumsatz jahreszeit parallel den durchschnittlichen Tagestemperaturen tiefer, im Winter höher als die Schwankungen des Grundumsatzes und nach Geßler wahrscheinlich ein Ausdrück der chemischen Wärmeregulation. Die jahreszeitlichen Schwankungen des Grundumsatzes sind nicht so groß, daß sie prinzipiell für die Beurteilung der individuellen Konstanz des Grundumsatzes praktisch ins Gewicht fallen.

Lefèvre⁴⁾ wendet gegen die Konstanz des Grundumsatzes ein, daß die Gesamtwärmeproduktion aus zwei ursächlich getrennten Größen besteht, aus dem Mindestumsatz bei 35–36° (Bad) Außentemperatur und dem Teil, der zur Aufrechterhaltung der Körperwärme welche bei 15–20° der Hälfte des Mindestumsatzes beträgt aufgewandt wird. Dieser letzte Teil unterliegt natürlich je nach der Raumtemperatur bei welcher der Versuch durchgeführt wird, beträchtlichen Schwankungen. Der Einwand Lefèvres ist nicht berechtigt, da bei einwandfreien Vergleichsuntersuchungen die Konstanz der Außentemperatur eine Vorbedingung für den Versuch ist. Es darf als feststehend angesehen werden, daß innerhalb einer nicht zu großen Zeitpause der Grundumsatz eines Individuums unter gleichen anderen und körperlichen Bedingungen nur einer ganz geringen Breite schwankt und ideell als konstant anzunehmen ist.

Faktoren
welche den
Grundumsatz
ändern

Der Grundumsatz erfährt eine Steigerung durch die verschiedensten exogenen und endogenen Momente, d. h. der Kraftwechsel eines Individuums setzt sich zusammen aus dem Mindestumsatz und einem durch besondere Momente bedingten Leistungszuwachs. Ein Leistungszuwachs wird verursacht durch

- 1) Temperatur (klimatische Verhältnisse),
- 2) Nahrungsaufnahme,
- 3) Muskelarbeit,
- 4) endokrine Organe (Alter, Geschlecht)

Schon Lavoisier⁵⁾ zeigte den Einfluß der Außentemperatur auf den Stoffumsatz des Menschen. Bei sinkender Außentemperatur wird mehr verbrannt, d. h. es steigt der O₂ Verbrauch und die CO₂ Ausscheidung nimmt zu. Voraussetzung ist, daß der Mensch seines Schutzes gegen kältere Temperaturen, d. h. seiner Kleidung oder Bettdecken beraubt ist. Bei steigender Außentemperatur ist das Gegenteil der Fall. Bei hoher Temperatur ist eine Grenze gegeben, bei der auf die anfängliche Senkung wieder eine Steigerung einsetzt. Die Schwankungen der CO₂ Ausscheidung bei verschiedenen Umgebungstemperaturen übersteigt 30%, nicht. Stärkere Schwankungen beobachtet man in kalten und heißen Bädern und Duschen, wo Schwankungen bis zu 200% nachgewiesen sind. Bei chemischen Reaktionen wird der Ablauf der Reaktion durch Temperaturerhöhung beschleunigt durch Abkühlung verlangsamt. Aus der Tatsache, daß in homoiothermen Organismen, im Gegensatz hierzu, Abkühlung eine Steigerung, Tempe

Einfluß der
Temperatur

raturerhöhung eine Minderung der Verbrennungsprozesse herbeiführt ist der Schluß zu ziehen daß die Temperaturunterschiede im Organismus nicht einfache chemische Reaktionen beeinflussen sondern auf einen differenzierten Regulationsmechanismus einwirken müssen

Öser
tions
ismus
ärme
ites

In diesem Zusammenhang ist der Mechanismus dieser Regulation zu erörtern Auf welchem Wege gelingt es dem Körper bei verschiedenen Außen temperaturen seine eigene Wärme konstant zu erhalten? In früheren Zeiten glaubte man an eine direkte Einwirkung der Temperaturen auf die Oxydationsvorgänge der Zelle kalte im fordernden Wärme im hemmenden Sinn Für diese Auffassung fehlt der experimentelle Beweis Als experimentell gesichert kann heute der physikalische Mechanismus der Warmeregulation angesehen werden Die Warmeregulation geschieht durch Leitung und Strahlung und vor allem durch Wasserverdunstung (1 g verdunstetes Wasser = 0.6 Cal (Rubner) Der Regulationsmechanismus der Haut ist von der Durchblutung der Haut und von der Tätigkeit der Schweißdrüsen abhängig Beide Organe Haut und Schweißdrüsen stehen unter Kontrolle des Vasomotorenzentrums Untersuchungen von O Connor²⁰ haben diesen zentralen Reflex experimentell studiert Umstritten wird nur mehr die Frage der chemischen Warmeregulation d. h. ob neben der physikalischen Regulation eine selbsttätige Steigerung und Senkung des Stoffumsatzes stattfindet Die Frage ist beim Menschen besonders schwer zu beantworten

Versuche
und dazu

G v Bergmann²¹ gemacht Die Hyperämie der Haut und die Wärmeabgabe wurde durch Senfbäder und Hochfrequenzbehandlung erzielt Diese Versuche zeigten eine deutliche Steigerung des Umsatzes Die Versuche mit starker Unterkühlung der Haut sind nicht eindeutig da sich reflektorisches Muskelzittern

gedeckten Versuchsperson festgestellt Hernach die unteren Extremitäten abgedeckt und nach 10 Minuten von neuem der Mindestumsatz festgestellt Es wurden Steigerungen von 12–20% gefunden Geßler fand auch hier Verschiedenheiten die abhängig sind von der Jahreszeit Der Autor fuhr dies auf einen verschiedenen Erregungszustand des Warmezentrums im Sommer und Winter zurück Nach diesen Resultaten ist an einer chemischen Regulation nicht zu zweifeln Einen beweisenden Versuch für die chemische Regulation haben Freund und Jansen²² ausgeführt Sie trennten den Muskel vom Nerven schalteten dadurch zentrifugale Impulse aus und unterkühlten Bei dieser Versuchsanordnung wurde eine Steigerung des O₂ Verbrauches und damit eine chemische Regulation erwiesen

Unsere Kenntnisse über den Ort der chemischen Warmeregulation sind durch eine Reihe experimenteller Arbeiten gefordert worden Die alte Ansicht Pflügers²⁴ daß die Muskulatur der Ort des gesteigerten Umsatzes und damit der Ort der chemischen Warmeregulation sei hat durch die Versuche O Franks und F Voits²⁵ eine Widerlegung erfahren Tiere mit curarisierter Muskulatur verlieren nicht die Fähigkeit zu fiebern Auch die Annahme daß das Tonus substrat der Muskulatur die Umsatzänderungen bedingt hat sich nicht beweisen lassen Tonusveränderungen haben keine merklichen Veränderungen im Gaswechsel zur Folge Das Zentrum der chemischen Warmeregulation dürfte nach den Untersuchungen Pflügers Krehl²⁶ Isenschmid²⁷ Freund und Grafe²⁸

kalische Regulation fällt wie bei der Tubercinreaktion durchschneidung aus, wenn man im 6—7 Halssegment durchschneidet. Die zentrifugalen Reize für die chemische Regulation erhält das Zentrum, wie Geßler²² zeigte, durch die sensiblen Hautnerven. Bei einer Patientin mit Querschnittsläsion und Unterkühlung der Unterextremität, ein Versuch, der wie oben gezeigt wurde, beim Normalen eine Steigerung von 20% ausloste, wurde keine Stoffwechselsteigerung erzielt. Die Bluttemperatur scheint für die Auslösung der Steigerung keine wesentliche Rolle zu spielen, hingegen dürften die im Blute bei erhöhter Umsetzung sich anhäufenden Abbauprodukte durch ihren Einfluß auf das Zentrum eine gewisse Regulation bewirken.

Es sei bereits hier hervorgehoben, daß Tiere mit Halsmarkdurchschneidung (künstlich poikilotherme) die Fähigkeit zu fiebern verlieren, während bei Tieren mit Durchschneidung der ersten beiden Brustsegmente, trotz Verlust der physikalischen Regulation die Fieberfähigkeit erhalten bleibt. Chemische Warmeregulation und Fieberfähigkeit scheinen demnach auf gleichen Bahnen zu ver-

der chemischen Regulation in ihrer Gesamtheit gesteigert, und der Gesamt

produkte im Blute in einer gewissen Oxydation, Ventriculum empfängt das Warmezentrum. Wenn at peraturabfall die gehen. Grafe und Redwitz³⁰ konnten beweisen, daß auch eine chemische

fordernd oder senkend. Es sind aber bisher keine besonderen Kühl- und Heizhormone der Schilddrüse nachgewiesen.

Die physikalische und die chemische Warmeregulation ist ein eng aneinander-

Bewegung setzt

Bei Nahrungsaufnahme findet eine kurz dauernde Steigerung des respiratorischen Gaswechsels statt. Im kurz dauernden Versuche trat die Steigerung

Einfluß der Nahrungsaufnahme

sten zutage (Zuntz, Magnus-Levy³¹). Die erhalten sich verschieden. Die prozentuale nach Nahrungszufuhr ist wechselnd je nach ebenso die zeitliche Dauer dieser Steigerung.

Die hieraus resultierende

Verhältnis zur Calorienzu

der physikalischen Regul

calorien ca. 30% des zugeführten Eiweißbrennwertes aus. Werden die Unter-

treten die Extracalorien für die im Nüchternzustande von den Körpernährstoffen geleistete chemische Wärmeregulation ein (Kompensationstheorie von Rubner). Beim Menschen zeigt die spezifisch dynamische Eiweißwirkung infolge metho-

discher Sc

so daß es:

erfassen

des Stoff

und Nierenarbeit anzuah. deutet man jetzt die Steigerung des Grundumsatzes durch Eiweiß als eine direkte Wirkung auf die Zelltatigkeit, auf das Protoplasma. Rubner nennt diese, dem Eiweiß eigentümliche Wirkung „spezifisch dynamische Wirkung“ des Eiweißes. Über den Mechanismus der spezifisch dynamischen Wirkung des Eiweißes weiß man nichts absolut Sicheres. Lusk³² schreibt diese stoffwechselstimulierende Wirkung des Eiweißes der Einwirkung der beim Abbau entstehenden Aminosäuren auf die Zelle zu. In der Tat ließ sich die gleiche spezifisch dynamische Wirkung durch Verfütterung von Aminosäuren erreichen. Grafe³⁴ weist der bei der Desaminierung frei werdenden Amino- gruppe, diese Reizwirkung auf die Zelle zu. Die Diaminosäuren müßten nach der Anschauung von Lusk eine doppelt so starke spezifisch dynamische Wirkung auslösen. Im Experiment ließ sich diese Hypothese nicht erweisen. Fest steht nur daß sowohl das ganze Eiweißmolekül wie auch seine Spaltstücke, spezifisch stoffwechselsteigernd wirken. Rubner³⁵ deutet die spezifisch dynamische Wirkung als Verlust an Energie, als einfache, direkte Bildung von Wärme bei dem Prozeß der Umwandlung der Nährstoffe bis zu eigentlicher Zellernährung. Die spezifisch dynamische Wirkung wäre demnach der Ausdruck einer Wärmebildung, die aus dem Auf- und Abbau sowie dem Umbau der verschiedenen Nahrungsstoffe im intermediären Stoffwechsel herrührt, eine Auffassung, die wegen ihrer komplexen Erklärung den Tatsachen am ehesten gerecht wird.

Der Ort der Stoffwechselsteigerung bei Eiweißzufuhr ist sicherlich nicht die Muskulatur. Kleine, muskelschwache Menschen zeigen die gleiche spezifisch dynamische

wechselsteig

noch aus

spezieller Ort der spezifisch dynamischen Wirkung anzunehmen, sondern sie

zeichnet diesen Spezialfall als sekundäre spezifisch dynamische Wirkung (s. S. 26).

Kohlenhydrate üben nur einen geringen Reiz auf den Stoffwechsel aus. Man beobachtet innerhalb der physikalischen Regulationsbreite eine Steigerung der

spezifisch
dynamische
Wirkung

ein Da diese jedoch erst 5—6 Stunden nach der Zufuhr festzustellen ist, ist sie von manchen Autoren worden Die Steigerung zieht sich lange hin Produktion 145% der allerdings bloß etwa halb so groß angegeben Manche Untersucher (Gigon²⁴, Grafe²⁵) fanden eine depressorische Wirkung des Fettes auf den Stoffwechsel Diese Beobachtungen scheinen vereinzelt dazustehen

Luxuskonsumption durch nervöse, u. n. konstitutionelle Momente ausgelöst wird. Damit kommen wir auf die Frage, ob die individuelle Verschiedenheit der spezifisch dynamischen Wirkung nicht letzten Endes durch endokrine Momente verursacht wird. Hier konnte uns die Differenzierung der Pathologie der Fett-

Muskelearbeit, d. h. jedwede Bewegung bewirkt eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge. Im Muskel wird Zucker verbrannt. Man unterscheidet nach Meyerhof²⁷ und Hill²⁸ eine anoxybiotische und eine oxybiotische Phase des Kohlenhydratumsatzes im Muskel. Die anoxybiotische Phase führt ohne Sauerstoffzehrung bis zur Milchsäure, in der oxybiotischen Phase wird ein Teil der Milchsäure unter Sauerstoffverbrauch zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Es ist einleuchtend, daß jeder Reaktionsablauf, der mit Sauerstoffverbrauch einhergeht, den Grundumsatz verandert. Die zur Erhaltung des Tonuszustandes der Muskulatur führenden Prozesse verlaufen anoxybiotisch und bewirken keine Erhöhung des Grundumsatzes.

Eingehend ist der Einfluß des Marschierens auf den Gaswechsel studiert, Steigerungen des Grundumsatzes um ein Vielfaches sind hierbei beobachtet. Die

wechselsige Ausdehnungen verleiht. Die Umsatzsteigerung durch Muskelarbeit kann im Höhenklima eine Nachwirkung von mehreren Stunden haben (Zuntz und Durig⁴²).

2 von
er,
ht und
rinen
nen

Der Grundumsatz in den ersten Lebenswochen bis zur 14 Woche ist, auf die Gewichtseinheit bezogen, von dem eines Erwachsenen nicht wesentlich verschieden. Die älteren Säuglinge zeigen im Gegensatz zu den Säuglingen der ersten Lebenswochen eine Tendenz zum Ansteigen des Grundumsatzes (Schloßmann, Murschhäuser und Oppenheimer⁴³, Benedict und Talbot⁴⁴, Rubner und Heubner⁴⁵, Klein, E Müller und M Steuber⁴⁶). Vom 6 Lebensmonat an tritt gleichlaufend mit dem vermehrten Wachstum eine Umsatzsteigerung ein, die 40—60% betragen kann. Die höchsten Werte finden sich auf der Höhe des ersten Lebensjahres, von hier ab geht die Umsatzsteigerung allmählich zurück, hält sich aber bis zur eingetretenen Pubertät noch über der Norm.

Mindestumsatz von Säuglingen (nach Benedict und Talbot⁴⁴)

Kind	Geschlecht	Körper		Alter	Wärmebildung		
		gewicht kg	länge cm		pro Tag Calorien	pro kg und Tag Calorien	pro qm Oberfläche (Lissauer) u Tag (Calorien)
M D	mannl	3,99	—	17 Tage	196	49	756
L R B	weibl	5,99	64	4 Mon	331	55	973
A S	mannl	6,02	63	3 "	305	51	888
E F	"	7,07	62	3 "	311	44	828
P W	"	7,11	64	7 "	439	62	1147
H T	"	9,33	75	5 1/2 "	420	45	912
E G	"	9,37	74	10 "	479	51	1046

Grundumsatz bei Knaben und Mädchen (nach Magnus Levy und Falk⁴⁷)

Alter	Gewicht	Länge	Körper oberfläche	Grundumsatz		
				Gesamt für 24 St Calorien	pro kg für 24 St Calorien	pro qm für 1 qm Calorien
Jahre	kg	cm	qm			
Knaben						
2 1/2	11,5	—	—	782	68,0	—
6	14,5	110	—	926	63,9	—
6	18,4	110	—	970	52,7	—
7	19,2	112	—	1067	55,6	—
7	20,8	110	0,79	1153	55,4	60,8
9	21,8	115	0,83	1036	47,5	52,0
10	30,6	131	1,05	1338	43,7	53,1
11	26,5	129	0,98	1151	43,4	48,9
14	36,1	142	1,20	1310	36,3	45,5
14	36,8	142	1,21	1285	34,9	44,3
14	43,0	149	1,34	1525	35,5	47,4
Mädchen						
6 1/2	18,2	—	—	936	51,4	—
7	15,3	107	—	866	56,6	—
11	35,0	141	1,17	1313	37,5	46,8
11	42,0	149	1,32	1459	34,7	46,0
12	24,0	129	0,94	962	40,1	42,6
12	25,2	128	0,95	938	37,2	41,1
12	40,2	145	1,27	1362	33,9	44,7
13	31,0	138	1,10	1217	39,3	46,1
14	35,5	143	1,19	1299	36,6	45,5

Vom 20 Lebensjahr ab bleibt der Grundumsatz mit den bereits oben besprochenen Einschränkungen bis ins Alter konstant. Über die Ursache der verschiedenen Ursachen

standsänderungen im endokrinen System das auslösende Moment für die Umsatzsteigerung im Kindesalter sind

Der Grundumsatz bei Frauen ist nach Magnus-Levy und Falk⁴⁷ 5–6% niedriger als beim Mann. Für die beiden Geschlechter im Kindesalter scheinen keine nennenswerten Unterschiede zu bestehen (Benedict und Talbot⁴⁸).

Der Einfluß der endokrinen Drüsen auf den Grundumsatz soll in den Kapiteln über Fettsucht und Magerkeit näher besprochen werden. Hier sei nur so viel festgestellt, daß wir nur von der Schilddrüse und ihrem Inkret mit Sicherheit wissen, daß sie einen direkten Einfluß auf die Höhe des Grundumsatzes auszuüben vermag. Das Inkret der Schilddrüse bewirkt eine Steigerung des Grundumsatzes, ein Fehlen dieses Inkretes oder eine Minderung der Inkretproduktion hat ein Sinken des Grundumsatzes zur Folge. Inwieweit dieser dominierende Einfluß der Schilddrüse auf das Niveau des Grundumsatzes nur direkt von der Schilddrüse selbst ausgeht, wird oder ob durch eine Korrelation mit der Funktion anderer inkretorischer Drüsen auch indirekt auf die Schilddrüse eingewirkt werden kann, soll später abgehandelt werden.

Bedarf des Menschen unter physiologischen Bedingungen

Bei der Verbrennung im Körper liefert 1 g Eiweiß 4,1 Cal, 1 g Kohlenhydrat 4,1 Cal, 1 g Fett 9,3 Cal, 1 g Alkohol 7,0 Cal. Es sind gleichwertig (wodynam) für die Verbrennung im Organismus 100 g Fett mit 211 g Eiweiß, 232 g Stärke, 234 g Zucker.

Energieumsatz des erwachsenen Mannes von 70 kg in 24 Stunden bei absoluter Bettruhe und Nuchternzustand 1600–1700 Cal

1 Cal pro Kilogramm Körpergewicht und Stunde oder 34,7 Cal pro Quadratmeter Körperoberfläche und Stunde (Grundumsatz oder Ruh-Nuchternwert)

Bei absoluter Bettruhe und ausreichender Nahrungszufuhr

ca. 10% mehr	= 1800–1850 Cal
Bei 8 Stunden Bettruhe und leichter Arbeit	= 2300 Cal
„ 8 „ Nachtruhe und mittlerer körperlicher Arbeit	= 2800–3500 Cal
8 „ „ schwerer Arbeit	= 3500–4000 Cal

Der Energieverbrauch der Frau ist durchschnittlich um 10–15% niedriger

Energieumsatz pro Stunde (des Mannes von 70 kg)

Bei absoluter Bettruhe	70 Cal (Grundumsatz)
strammem Stehen	80 Cal (70 + 10)
„ horizontalem Gehen (3,6 km pro Stunde)	210 Cal (70 + 140)
„ raschem Gehen (6 km pro Stunde)	350 Cal (70 + 280)
„ Bergsteigen je nach Gang und Steigung (300 bis 500 m Steigung pro Stunde)	360–580 Cal (70 + 290) bis (70 + 510)
Radfahren (15 km pro Stunde)	380 Cal (70 + 310)
„ Schwimmen	640 Cal (70 + 570)
1 kgm Arbeit hat ein physikalisches Wärmeäquivalent von 235 Grammcal	

Der tatsächliche Mehrumsatz für 1 kgm Arbeit beträgt beim Menschen 7–10 Cal. Der bei der Arbeit geleistete Mehraufwand an Verbrennung wird also zu 23–33% in mechanische Arbeit umgesetzt, 67–77% gehen in Wärme über.

Diese Zahlen stellen den Brennwert der Erhaltungskost bei verschiedener körperlicher Tätigkeit dar. Der Mensch, und noch weniger das Tier, reguliert seine Nahrungszufuhr nach vorgeschriebenen Zahlen. Der Organismus reguliert selbsttätig das Verhältnis von Nahrungszufuhr und Energieverbrauch. Auf welche Weise diese wunderbare Regulation geschieht, ist nicht vollständig

Hungergefühl.

ersichtlich. Beim Essen folgen wir einem Hungergefühl, d. h. einem Trieb, der vom Magen ausgeht. Der Magen ist gierig, gefüllt zu werden und Arbeit zu leisten. Sobald dieser Magen hunger befriedigt ist, hört das Hungergefühl auf. Wahrscheinlich ist der Magen nicht der Ort, in dem der Trieb nach Nahrungsaufnahme entsteht; der Hungertrieb dürfte vielmehr von den Geweben aus in den Magen reflektiert werden. Der Gewebehunger, das Verarmen der Gewebsflüssigkeit an hochmolekularen Nahrungsstoffen ist wohl die primäre Ursache für die Entstehung des Hungergefühles, die von den Geweben jedenfalls auf eine Nahrungsaufnahme, welche dem entspricht. Bei nervösen Menschen, bei Mahlzeiten mit sehr viel Gerichten, bei

für die Zwangskost in Irren und Gefangenenanstalten kann es trotz anscheinend richtiger Calorienberechnung infolge des Mißverhältnisses zwischen individuellen Bedürfnissen und schematisch gereicherter Kost zur Unterernährung kommen. Der Mensch ist eben nicht geeignet für eine Zwangsernährung. Eine auf die Nahrungszufuhr ausgedehnte sozialistische Gesellschaftsordnung wird wie an anderen Lebenserscheinungen so auch hier an dem natürlichsten aller Triebe, der Befriedigung des Hungertriebes, gleichbedeutend mit der Zufuhr der Nahrung.

Die Umsatzverhältnisse beim Fieber bedürfen einer besonderen Besprechung. Sie haben zu zeigen, daß der

in eine vermehrte Wärmeabgabe oder eine Temperaturerhöhung, daß durch jeden dieser Folgen in ihrer Gesamtheit getroffen werden.

Man sah, daß bei Versuchen, welche durch niedere Außentemperaturen die physikalische und chemische Wärmeregulation aufs äußerste anspannen, ein Wärmeverlust nicht verhütet werden kann. Zunächst findet eine außerordentliche Steigerung der Brennvorgänge statt. Die Stoffwechselsteigerung kann aber nur bis zu einem gewissen Grenzwert die Wärmeabgabe kompensieren. Wird durch die maximale Anspannung der Brennvorgänge die Leistung des Organismus überspannt, so findet, wie Rubner gezeigt hat, ein plötzliches Absinken der Temperatur statt. Das umgekehrte Verhalten zeigt der Stoffwechsel wenn die maximale Anspannung der Wärmeabgabe eine Hyperthermie, auftritt. Hier haben wir das Verhalten des Fiebers.

brennvorgänge nach Ausschaltung der physikalischen Regulation nehmen aus

brennstoffe teil Eine Steigerung der Eiweißzersetzung findet im Rahmen der Gesamtstoffwechselsteigerung statt (Freund und Grafe²⁸, Isenschmid⁴⁹).

as Rückenmark verlassen, welche für die Größe der Eiweißzersetzen maßgebend sind

Das Fieber wird von H. H. Meyer⁵⁰ und Krehl⁵² in Anlehnung an die bereits von Liebermeister⁵¹ vertretene Auffassung als ein Ausdruck einer gesteigerten Erregung bzw. Erregbarkeit und einer höheren Tonuslage der angesehen. Es herrschte lange Zeit ein durch eine Störung der Wärmeabgabe

teigerung der Brennvergänge bei einer gleichzeitig bestehenden relativen gegenüber der normalen Funktionsbreite) Insuffizienz der physikalischen Wärmeregulation hervorgerufen

echselversuch zu erbringen

er Unzulänglichkeit der

Untersuchungen von May

nd vielen Nachuntersuchern konnten den sicheren Nachweis liefern, daß das im Tier experimentell erzeugte Fieber mit einer Stoffwechselsteigerung einhergeht. Auch beim Menschen sind im Fieber eine Unzahl von Stoffwechseluntersuchungen angestellt worden (v. Leyden⁵⁴, Liebermeister⁵¹, Kraus⁵⁵), die das gleiche Ergebnis zeigten. Die Steigerung der Brennvergänge im Fieber beträgt im Durchschnitt 20—30%, sie kann aber noch beträchtlich höher liegen. Das Verhalten der physikalischen und chemischen Wärmeregulation im Fieber zeigten die Untersuchungen von Barr und DuBois⁴⁸, die bei einem Malariaanfall in kurzen Zeitabständen Wärmebildung und Wärmeabgabe nebeneinander verfolgten.

chnellen der Wärme

der Steigerung des Gesamtstoffwechsels

ine qualitative Verschiebung des zum Abbau gelangenden Brennmaterials ein. Der Hauptanteil des erhöhten Stoffumsatzes soll auf das Fett entfallen. Raab⁴⁰ und Wertheimer⁴¹ glauben, daß die Steigerung des Fettumsatzes auf nervösem Wege ausgelöst werden kann. Wertheimer⁴¹ zieht aus seinen experimentellen Befunden den Schluß, daß die Bahnen, welche den Fettumsatz regulieren, in der Mitte des Brustmarkes das Rückenmark verlassen. Im Fieber ist der respiratorische Quotient fast von allen Untersuchern, die eine einwandfreie Methodik anwandten, als normal gefunden worden.

Eine Veränderung des Kohlenhydratstoffwechsels kommt in einer raschen Abnahme des Glycogengehaltes der Leber und in einem Ansteigen des Blutzuckers zum Ausdruck.

Das Verhalten des Eiweißstoffwechsels im Fieber soll im Kapitel über den Eiweißstoffwechsel (s. S. 138) ausführlich abgehandelt werden. Hier sei nur

Brennvorgänge vollzieht während Fr Müller⁴² Kocher⁴³ und Kraus⁴⁴ nach wiesen daß im infektiösen Fieber die Eiweißzersetzenngen hoher sind als dem Anteil des Eiweißes an dem erhöhten Gesamtumsatz im Fieber entspricht (toxischer Eiweißzerfall im Infektionsfieber) Es bleibt bei der Erhöhung der Eiweißzersetzung im Fieber fraglich ob diese erhöhte Zersetzung durch eine direkte Einwirkung auf die Zelle oder durch eine Einwirkung auf eine besondere nervöse Regulation des Eiweißstoffwechsels (Grafe⁴⁵) zurückzuführen ist

Schon ältere gelegentliche Beobachtungen legten nahe daß bei Infektionskrankheiten in fieberfreien Zeiten Stoffwechselsteigerungen bestehen können Grafe⁴⁶ hat dann in langfristigen Versuchen bei afebrilen Tuberkulosen den reinen Einfluß der Infektion auf die Stoffwechselvorgänge zu analysieren versucht Er fand bei der Mehrzahl seiner Fälle eine Steigerung von 20—30% Es lag nahe in Fortführung dieser Fragestellung den Stoffwechsel während der fieberfreien Inkubationszeit hochfieberiger Infekte zu untersuchen Strieck und Wilson⁴⁷ konnten an der Grafeschen Klinik neuerdings den Nachweis erbringen daß bei künstlicher Malariainfektion am Menschen bereits im afebrilen Inkubationsstadium eine deutliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels wie auch des Eiweißumsatzes einsetzt Diese Versuche wurden von Bahn und Langhans⁴⁸ bestätigt Grafe versucht diese Befunde als Stütze seiner schon

Wärmezentrums erfolgen konnte

In der Therapie hat viele Jahrhunderte hindurch die Anschauung vorgeherrscht daß Nahrungsaufnahme das Fieber steigert Diese Ansicht ist in vollem Umfange nicht mehr aufrechtzuerhalten Gegen diese Auffassung sprechen Versuche von Coleman und DuBois⁴⁹ Nach Coleman und DuBois soll die spezifische als unter zustände in den D bildung ei

erhöhte Nahrungszufuhr im Fieber das Fieber nicht steigern darf aber niemals Veranlassung geben willkürlich große Mengen von Nährstoffen einem fieberhaften Kranken zuzuführen Durch zu große Nahrungszufuhr im Fieber wurden verstärkte Verbrennungsvorgänge ausgelöst werden die sich zwar nicht in einem Ansteigen der Körpertemperatur äußern aber nichts destoweniger den Wärmehaushalt des fehlerhaft regulierenden fieberhaften Organismus belasten wurden Ganz besonders ist die Zufuhr von größeren Eiweißmengen im Fieber zu unterlassen

als im
diger

verstehen wir gemeinhin denjenigen Zustand bei dem nichts gegessen aber noch Wasser getrunken wird Hunger ohne Flüssigkeitsaufnahme bringt außer den Erscheinungen des Nahrungsentzuges auch mit sich da nicht genügend Flüssigkeit zur geschmolzener Körpersubstanz herrührenden Körper herauszubringen Wenn wir von Hungerversuchen sprechen so sind das Versuche an Hungerkünstlern die Flüssigkeit aufnehmen aber keine brennbare Nahrung zuführen

daß mit weichendem Körpergewicht im Hungerzustand der Umsatz nur insoweit sinkt, als dies das Verhältnis des Körpergewichts, allerdings des verringerten Körpergewichts, zum Calorienhaushalt zuläßt. Der Calorienfaktor bleibt also auch im Hungerzustand im wesentlichen unverändert.

 Umsatz
Unterernähr

stellung des Gleichbleibens des Grundumsatzes vor dem Kriege ausgeführt hatten, und die sie während des Krieges in der Zeit der Unterernährung fortsetzten die Umsatzverhältnisse bei reichlicher Ernährung und bei lang dauernder Unterernährung miteinander zu vergleichen

Zust.		O ₂ p. Min.	O ₂ p. kg.	g Cal p. kg u. Min.	Cal p. qm in 24 Std.
1888	65.7 kg	236.0	3.58	17.31	804
1903	67.6 kg	228.0	3.37	16.44	773
1910	68.5 kg	234.9	3.43	16.81	792
1916	60.5 kg	197.6	3.26	15.65	709
1917	59.4 kg	198.5	3.35	15.89	722

Ähnliche Verhältnisse zeigt die Versuchsreihe bei Lowy. Wir sehen einen Gewichtssturz im Jahr 1916 und gleichlaufend ein Zurückgehen des O₂-Ver

der Kriegshungersnot tatsächlich allmählich mit 13—1500 Cal ins Gleichgewicht setzten so sagt dies nur daß unser Körper, da er an Vorratsstoffen und lebendigem

Protoplasma bereits erheblich abgenommen hatte zur Aufrechterhaltung seines früheren Betriebes nicht mehr die früheren Mengen Brennmaterial benötigt. Vielleicht kommt noch hinzu, daß durch die stark verringerte Nahrungsaufnahme auch die Höhe der spezifisch dynamischen Wirkung einzelner Nährstoffe eine

gerufenen Gewichtssturzes mit der geringen Calorienzufuhr ins Gleichgewicht setzen können. Widerstandskraft und körperliche Leistungsfähigkeit litten gewaltig und leiden noch heute. Eine Maschine kann eben nur dann richtig laufen, wenn das Brennmaterial nicht auf den Mindestbedarf eingestellt ist.

Bei schweren Krankheitszuständen sehen wir sehr oft, daß eine ausreichende Nahrungsaufnahme verweigert wird. Es wird gerade wie bei der Unterernährung körpereigene Substanz eingeschmolzen, bis der Kranke seinen Körperbestand derart reduziert hat, daß auch die geringere Nahrungsaufnahme genügt, um die Organtätigkeit aufrechtzuerhalten. Einschlägige Beobachtungen sind von Fr. Müller⁴ und Klemperer⁷⁴ gemacht worden. Eindeutige Respirationsversuche wurden erst von Svenson⁷⁷ bei Infektionskranken, von Rolly⁷⁸ und Grafe⁷⁹ ausgeführt. Auch bei unterernährten Diabetikern sind Respirationsversuche von Allen und Du Bois⁸⁰ angestellt worden.

Ist die Krankheit (hauptsächlich bei Infektionskrankheiten) sehen wir dies) überwunden, so kommt der Kranke infolge einer gesteigerten Eblust rasch auf sein früheres Gewicht und die damit verbundene Höhe des Grundumsatzes zurück. Die Zellen, welche in der Periode der Unterernährung an Protoplasma d. h. an Organerweiß eingehußt haben, frischen ihren Bestand wieder auf, ebenso werden die Vorratsstoffe Glucogen und Fett wieder aufgefüllt. So sehen wir in der Rekonvaleszenz eine gesteigerte Calorienzufuhr, die aber nicht dynamisch in den Kraftwechsel eintritt, sondern zur Wiederherstellung des alten Körperbestandes vor der Krankheit verwendet wird. Die Minderung des Sauerstoffverbrauchs bei Unterernährung auf die Oberflächeneinheit bezogen, weist zwar bei allen diesen Untersuchungen keine eindeutige Gesetzmäßigkeit auf, jedoch sieht man fast durchwegs ein Heruntergehen des Sauerstoffverbrauchs entsprechend dem weichenden Körpergewicht. Merkwürdig allerdings und besonders

vertretene Ansicht, daß eine *gesetzmäßige Beziehung zwischen Umsatzminderung*

und Eiweißschmelzung besteht, nicht aufrechterhalten werden (Morgulis¹¹) Benedict¹² und seine Mitarbeiter glauben, daß das Zurückgehen der Sauerstoffzehrung auf Konzentrationsänderungen in der Gewebsflüssigkeit, und zwar auf ein Sinken aller Konzentrationen speziell des Eiweißes zurückzuführen sei. Jansen¹³ hat zwar bei Ödemkranken derartige Konzentrationsänderungen beobachtet (Hypalbuminose, Hypoglucaeämie, Hypocalcaemie), jedoch wendet Grafe¹⁴ mit Recht ein, daß eine derartige Konzentrationsänderung gerade bei diesen Kranken durch eine Hydrämie hervorgerufen werden kann. Es ist weder der Beweis erbracht, daß bei Unterernährung eine Konzentrationsänderung aller Stoffe in den Gewebsflüssigkeiten stattfindet, noch daß eine Konzentrationsänderung gelöster Stoffe in den Säften die Sauerstoffzehrung im positiven oder negativen Sinne direkt zu beeinflussen imstande ist.

Es wäre zu untersuchen, inwieweit ein Zusammenhang des verminderten Sauerstoffverbrauches bei sinkendem Körpergewicht mit einer veränderten spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrung besteht, ferner inwieweit diese Erscheinung durch veränderte Funktion endokriner Organe (Schilddrüse, Hypophyse, Geschlechtsdrüse) durch lang dauernde Unterernährung verursacht und dadurch die veränderte Stoffwechsellaage hervorgerufen wurde.

Wir haben hier sicherlich das Spiegelbild derjenigen Vorgänge vor uns, die wir weiter unten bei der dauernden Überernährung kennen lernen werden. Daß bei dauernder Unterernährung hervorgerufen sind, sehen wir an der tumulösen Verschiedenheiten der Autoren (Ruhner und Heubner¹⁵, Schloßmann¹⁶, Benedict und Talbot¹⁷, Howland¹⁸) gefundene Tatsache, daß die Umsatzänderungen bei unterernährten Säuglingen und bei wachsenden Kindern (Blunt, Nelson und Oleson¹⁹) entgegengesetzt den Erscheinungen beim Erwachsenen sind. Beim unterernährten Kind eine Steigerung der Sauerstoffverbrauchs, beim unterernährten Erwachsenen Heruntergehen des Sauerstoffverbrauches, beim unterernährten Kind eine Steigerung der Verbrennungsvorgänge. Gerade die von den letzten Autoren gemachten Beobachtungen der Umsatzsteigerung bei unterernährten Kindern bis zu 40% sind so groß, daß sie nicht innerhalb der Fehlergrenze der Methodik fallen. Diese Erscheinung dürfte durch die im Kindesalter bestehenden, vom Erwachsenen verschiedenen endokrinen Funktionen ihre Erklärung finden.

Die Beobachtung, daß mit weichendem Körpergewicht die O_2 -Zehrung bei Erwachsenen zurückgeht, dürfte bei der Mehrzahl der Individuen zu Recht bestehen. Die Erklärung dieser Erscheinung ist, wie aus diesen Ausführungen erhellt, noch durchaus hypothetisch, doch wird man nicht fehlgehen, neben dem Zurückgehen an lebendiger Körpersubstanz auch endokrine Momente für das Heruntergehen des Grundumsatzes bei Unterernährung heranzuziehen.

Bisher haben wir das Verhalten des Organismus bei calorisch unterwertiger Nahrung im Hinblick auf das Verhalten des energetischen Stoffhaushaltes betrachtet. Es wäre nunmehr zu erörtern, inwieweit die Minderung eines einzelnen Nährstoffes (Eiweiß, Kohlenhydrat, Fett, evtl. auch Mineralstoffe, Vitamine) unter den Bedarf auf den Organismus einwirken, d. h. inwieweit eine partielle Unterernährung den Gesamtstoffhaushalt beeinträchtigt. Da aber eine partielle Unterernährung im wesentlichen nur stofflich gewertet werden kann und auf die energetischen Verhältnisse keine Einwirkung ausübt, soll die Besprechung der partiellen Unterernährung in den einschlägigen Kapiteln der Stofflichen Bewertung des Eiweißes, der Kohlenhydrate und Fette abgehandelt werden.

Was geschieht nun wenn wir mit der Nahrungszufuhr die Calorienzahl der Erhaltungskost sehr stark überschreiten? In der ersten Epoche der Stoffwechselbetrachtungen hat man angenommen, daß der Energieverbrauch gleichnamig

Einfluß der
Überernährung
auf den
Grundumsatz

mit der vermehrten Nahrungszufuhr in die Höhe schnellte, daß trotz steigender

„daß die Zelle durch einen Nahrungsüberschuß, überhöhter Zufuhr kann die Zelle nicht zu vermehrtem Umsatz zwingen.“ Bei Nahrungsüberschuß wird der ganze Überschuß (abzüglich einer kleinen Quote für die Verdauungsarbeit) als Vorrat, in der Hauptsache als Fett aufgespeichert. Pflügers Auffassung blieb nicht unwidersprochen. Zuvorderst konnte Rubner zeigen, daß bei überreicher Nahrungszufuhr Wärmeproduktion und Energieumsatz ansteigen. Merkwürdiger-

Kohlenhydraten bis 6%, während er bei Eiweißnahrung um 20—40% in die Höhe geht (spezifisch-dynamische Wirkung).

Wie dem auch sei, jedenfalls bleibt die Tatsache bestehen, daß Eiweißnahrung zu einer erhöhten Wärmeproduktion führt. Die erhöhte Wärmeproduktion äußert sich zugleich in einer Erregung der Atmung, des Herzens und des Nervensystems.

Rubner⁷ nennt diese Erscheinung *spezifisch dynamische Wirkung*. Auf Anregung seines Lehrers Voit⁸⁸ bekaempft Rubner die Theorie der Luxuskonsumption von Frerichs und C. G. Lehmann⁸⁹ u. a. Diese Autoren verstanden unter Luxuskonsumption „diejenige Menge Nahrung, die über diejenige hinausgeht, die zur Erhaltung der Muskeltät (Liebig⁹¹), welches über“

Wenn auch die Voraussetzung, daß im Muskel Eiweiß verbrennt, falsch ist, so bleibt doch die Tatsache bestehen, daß überschüssige Eiweißnahrung die Verbrennung außerordentlich steigert. Was ist es anders als Luxuskonsumption, wenn ein Nahrungsmittel eine Steigerung der Verbrennungsprozesse auslöst, die über seinen Brennwert hinausgeht. Rubner kommt in Verlegenheit, wenn er den Begriff spezifisch dynamische Wirkung als eine konstante Zahl angeben will. Denn erstens ist die spezifisch dynamische Wirkung eines Nahrungsmittels individuell (Ernährungszustand, endokrine Momente) sowohl hinsichtlich der Dauer als auch der Höhe der Wirkung verschieden, zweitens hängt die spezifisch dynamische Wirkung von der Menge der Nahrung ab, und drittens steigt die spezifisch dynamische Wirkung mit der Menge der Nahrung immer mehr an, je länger der betref-

während einer vorwöchentlichen Überernährung in die Höhe gingen und im Grundumsatz bei diesem Hunde noch 30—50 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme erhöht blieb. Ähnliche Befunde beim Menschen von Grafe und Koch⁹³ sprechen in gleichem Sinne. Diese Wirkung überreicher Nahrungszufuhr nennt Grafe Luxuskonsumption, sie dürfte identisch sein mit dem, was Rubner als sekundär spezifisch dynamische Wirkung bezeichnet. Demnach wäre Luxuskonsumption und sekundär spezifisch dynamische Wirkung das gleiche. Nachdem die sekundär spezifisch dynamische Wirkung nicht prinzipiell, sondern nur graduell von der primär spezifisch dynamischen Wirkung sich unterscheidet, dürfte verständlich werden, daß die alte Bezeichnung „Luxuskonsumption“ begrifflich mit spezifisch dynamischer Wirkung nicht prinzipiell verschieden ist.

Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Wir sehen aus den Versuchen Grafe und seiner Mitarbeiter daß bei einer Überernährung nicht nur entsprechend des Bedarfs verbrannt wird sondern daß durch die Nahrungstoffe selbst insbesondere durch das Eisen die Brennorgane in ihrer Gesamtheit in die Höhe getrieben werden und so eine gewisse Selbststeuerung d. h. ein Selbstschutz des Organismus gegen übermäßigen Anreiz zustande kommt. Wie wir diesen Vorgang benennen ob sekundär spezifisch dynamische Wirkung oder Luxusconsumption ist für die Tatsache gleichgültig. Von weit größerem Interesse ist welcher Regulationsvorgang die Stoffwechselsteigerung durch die Nahrung auslöst und wodurch die individuellen Schwankungen bedingt sind. Hier liegt ein Teil des Problems der Fettleibigkeit. Es ist eine bekannte Tatsache daß Personen mit gleicher Lebensweise und gleicher Nahrungszufuhr in ihrem Körpergewicht d. h. in ihrem Fettsatz erheblich differieren und daß die gleiche Person auch bei gleichem Gewicht halt. Die ersten Versuche dieser Art sind von Neumann¹⁴ an sich selbst ausgeführt worden. Neumann behielt während längerer Zeit bei drei verschiedenen Kostmaßen die zwischen 2000 und 2800 Cal schwankten das gleiche Körpergewicht. Freilich weichen diese Calorienmengen wie Magnus Levy¹⁵ sagte nur ca 16% vom Mittelwert ab jedoch ist durch diesen einfachen Versuch gezeigt daß ein Individuum sich mit verschiedenen Nahrungsmengen längere Zeit im Gewichtsgleichgewicht halten kann. Eindeutiger noch als die Versuche von Neumann ist der bereits zitierte Versuch von Grafe¹⁶ an einem über ernährten Hunde und die in seinem Buche angeführten Versuche an über ernährten Menschen¹⁷. Die Einwände Benedicts¹⁸ gegen die Versuche Grafe's halte ich nicht für stichhaltig da tatsächlich eine gewaltige Überernährung

steigerung bei Überernährung ausgelöst wird? Die hier in Frage kommenden Hypothesen haben wir bereits bei der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrung diskutiert. Wir haben dort bereits gesehen daß beim Gesunden individuelle Schwankungen hinsichtlich der Höhe und der Zeitdauer der spezifisch dynamischen Wirkung bei der das Erhaltungsmäß nicht überschreitenden Calorienzufuhr gilt tritt in noch stärkerem Maße bei einer Calorienzufuhr die das Erhaltungsmäß weit überschreitet in Erscheinung. Feketein und Grafe¹⁹ konnten zeigen daß die Fähigkeit zur sekundär spezifischen dynamischen Wirkung d. h. zur Luxusconsumption als Fett an der Funktion der Schilddrüse geknüpft ist. Ein Hund ohne Schilddrüse verliert die Fähigkeit zur Luxusconsumption er setzt im Gegensatz zu den Hunden mit normaler Schilddrüse den Nahrungsüberschuß als Fett an. Der Einfluß der Ovarien auf die Luxusconsumption konnte nach dem Versuch Grafe's nicht eindeutig nachgewiesen werden. Nach den Untersuchungen von P. Plaut²⁰ an fettstüchtigen Menschen scheint die Hypothese einen Zusammenhang mit der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrungstoffe zu haben. Erweisen ist jedenfalls ein Zusammenhang der spezifisch dynamischen Wirkung und besonders der sekundär spezifischen Wirkung nur durch die Untersuchungen Grafe's²¹ mit der Schilddrüse. Jedoch wird man nicht fehlgehen mit der Annahme daß der Schilddrüsengang des Organismus gegen Überernährung besitzt an die Funktionsbreite der Schilddrüse die dominierende Rolle spielen dürfte. Aus diesen Überlegungen erhellt daß individuelle Schwankungen durch die Funktion dieser inkretorischen Organe verursacht sind. Es wird sehr schwer sein durch Gas

wechseluntersuchungen eine eindeutige zahlenmäßige Unterscheidung zwischen normaler und pathologischer Funktion zu finden

Die Ansicht Pflügers, daß ein Nahrungsüberschuß als Fett zum Ansatz gelangt und daß die Zelle durch einen Nahrungsüberschuß nicht zu vermehrtem Umsatz gezwungen werden kann, ist nach unseren heutigen Kenntnissen nicht mehr voll aufrechtzuerhalten. Die zelluläre Betrachtungsweise ist einer mehr humoralen Anschauungsweise gewichen. Die Zelle dürfte sich erhöhten und verminderten Oxydationsprozessen anpassen können, je nachdem ihr Impulse

vorliegen, die von der jeweils vorhandenen Funktionsbreite der endokrinen Korrelationen Schilddrüse, Geschlechtsdrüse, Hypophyse abhängig sind

der
innen
auf den
satz

Bei der Besprechung der individuellen Verschiedenheiten der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrung und besonders der Luxuskonsumption haben wir diese Erscheinung durch eine verschiedene Funktion endokriner Organe (Schilddrüse, Hypophyse) auf Grund der Untersuchungen von Grafe⁹⁷ und R. Plaut¹¹⁷ zu erklären versucht. Wir haben auch bereits bei der Besprechung derjenigen Faktoren, die auf den Ruh Nuehternwert, d. h. auf das Niveau der Oxydationsvorgänge im Organismus einwirken, als einen der Faktoren endo

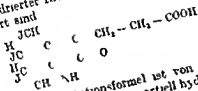
in ihrer Beziehung zum Grundumsatz erst aus den klinischen Krankheitsbildern erschlossen wurde. Fr. Müller⁹⁸ war der erste, der aus rein zahlenmäßigem Vergleich der zugeführten Nahrung und des Körpergewichtes bei der Basedowschen Krankheit (Hyperfunktion der Schilddrüse) erkannte, daß die Zersetzungs-
vorgänge gesteigert sind

rusen
ektion

Magnus Levy⁹⁹ konnte kurze Zeit darauf durch Respirationsversuche die Richtigkeit dieser Beobachtung begründen. In der Folgezeit wurde diese Tatsache, daß bei Basedow, bzw. Hyperthyreosen der Grundumsatz um ein Vielfaches erhöht ist, von einer Unzahl von Autoren bestätigt (Literatur bei E. Grafe: Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff und Kraftwechsels). Es wurden Grundumsatzsteigerungen von 100% und mehr gefunden. Das grundlegend Wichtige dieser Feststellungen ist, daß unabhängig von jeder Nahrungszufuhr das Niveau des Grundumsatzes beim Basedow dauernd erhöht ist und auch im Hunger erhöht bleibt. Die Frage, ob bei diesen Zersetzungs Vorgängen das Eiweiß eine besondere Rolle spielt und eine übermäßige Eiweißverbrennung stattfindet, ist zu verneinen. Neuere Untersuchungen von Lauter¹⁰⁰ und von E. Krauss¹⁰¹ konnten nachweisen, daß das Eiweiß nur, soweit es den gesteigerten energetischen Bedürfnissen entspricht, in die gesteigerten Brennprozesse einbezogen wird. E. Krauss¹⁰¹ hielt hyperthyreotische Patientinnen bei überreicher Calorienzufuhr an Fett und Kohlenhydraten im Stickstoffminimum und konnte beweisen, daß unter diesen Versuchsbedingungen der minimale N-Bedarf beim Basedow Kranken, sofern nur die Brennbedürfnisse durch Fett und Kohlenhydrate abgedeckt wurden, nicht erhöht ist. Die gleiche Erscheinung der Erhöhung des Ruh Nuehternwertes wie bei der Hyperthyreose können wir durch längere Darreichung von Schilddrüsenpräparaten erzielen (Wendelstadt und Leichtenstern¹⁰², Ewald¹⁰³, Putman¹⁰⁴, Yorke Davies¹⁰⁵). Über die Wirksamkeit von Schilddrüsenpräparaten bei Gesunden ist zu sagen, daß die Erhöhung des Grundumsatzes erst mehrere Tage nach

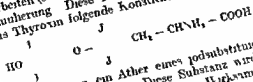
Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Beginn der Darreichung in Erscheinung tritt und hinsichtlich der Höhe der Steigerung individuell außerordentlich variiert, es scheint, daß der Erfolg der Stoffwechselsteigerung von dem Zustand der Schilddrüse der behandelten Person abhängig ist. Je weniger Eigenproduktion, desto sinnfälliger ist die Wirkung des zugeführten Präparates. Dieser Satz entspricht einer vielfältigen klinischen Erfahrung, er muß aber eine Einschränkung erfahren, indem gerade diejenigen Personen, welche einen Grundumsatz zeigen der noch an der oberen Grenze der Norm ist, durch kleine Gaben Thyroxin eine dauernde Umsatz-erhöhung erfahren können, ohne daß nach Absetzen des Präparates auf lange Zeit eine Umsatzminderung zur Norm wieder eintritt (Thyroxin Basedow). In neuerer Zeit konnte von F. C. Kendall¹⁰⁸ eine die Stoffwechselsteigerung bedingende Substanz isoliert und in kristallisiertem Zustande analysiert werden. Es zeigte sich, daß diese Substanz jodhaltig ist und einen zyklischen Aufbau hat. Der Ring, welcher dem Thyroxin so heißt, Kendall¹⁰⁸ diese Substanz zugrunde liegt, ist ein partiell hydrierter Indolring, in welchem in dem hydrierten Benzol 3 Jodatome substituiert sind:



Diese Kendallische Konstitutionsformel ist von Anfang an angezweifelt worden. Die Substitution von Jod in einen partiell hydrierten Benzolring würde uns starke Zersetzlichkeit postulieren, während der von Kendall gefundene Körper nach seinen Angaben durchaus beständig und haltbar ist. Das in Amerika im Handel befindliche Präparat Thyroxin Squibb war anfänglich wie wir in eigenen Versuchen¹⁰⁹ zeigen konnten, nicht wirksam. Das jetzt von der Firma Squibb hergestellte Thyroxin, welches auf synthetischem Wege gewonnen ist, hat in den üblichen Mengen (1–4 mg pro dosi) eine stoffwechselsteigernde Wirkung, die am dritten bis vierten Tage nach der Darreichung sichtbar wird (Lehr¹⁰⁹ und eigene Versuche).

Im Gegensatz zu Kendall¹⁰⁸ geben in neuerer Zeit Harington und Barger¹¹⁰ auf Grund ihrer Arbeiten (S. 870) der wirksamen Substanz der Schilddrüse eine ganz andere Formulierung. Diese Forscher nehmen auf Grund ihrer Untersuchungen für das Thyroxin folgende Konstitution an:



Demnach wäre das Thyroxin ein Äther eines jodsubstituierten Tyrosins mit einem jodsubstituierten Hydrochinon. Diese Substanz wird von Hoffmann La Roche in den Handel gebracht und ihre Wirksamkeit in Dosen von 1–2 mg entspricht 0,1 g Schilddrüsensubstanz (Merk).

Kendall äußerte die Hypothese, daß eine dem Thyroxin ähnlich konstituierte Substanz, die auf den Grundumsatz unwirksam ist, in der Schilddrüse vorkomme. Es ist schon vor Kelland¹⁰⁸ bekannt, daß die Schilddrüse eine Salze die noch keine Stoffwechselwirkung haben und erst beim Übergang in die Eigenschaft den Grundumsatz zu erhöhen, wirksam werden. Man suchte auf diese Weise die merkwürdige Tatsache zu erklären, daß Jodgaben eine Erscheinung bei den kranken Patienten auslösen konnten, die wir als Hyperthyreose (Steigerung des Grundumsatzes, Schweiß, Tremor) diese

Erscheinungen bleiben noch Monate lang bestehen nachdem bereits die Jodmedikation beendet ist.

deckung hat in diesem Punkte noch keine eindeutige Aufklärung gegeben. Als feststehend kann man bisher nur sagen, daß Schilddrüsensubstanz und auch das kristallisierte Thyroxin Stoffwechselsteigerungen beim Gesunden und Kranken verursachen, daß aber durch Jod selbst eine Stoffwechselsteigerung in der Regel nicht ausgelöst wird. Die Stoffwechselsteigerung, die wir bei Jodmedikation bei manchen Individuen sehen, überdauert die Jodmedikation und wird jeden falls nicht durch das Jod selbst, sondern durch einen Mechanismus, der durch das Jod in Gang gesetzt wird, hervorgerufen.

Schilddrüsen
Hypofunktion

Im Gegensatz zur Überfunktion der Schilddrüse mit der sie begleitenden Stoffwechselsteigerung finden wir bei angeborenem Fehlen dieses Organs oder bei vollständiger Entfernung der Schilddrüse (wobei die Epithelkörperchen zu belasten sind) abnorm tiefen Grundumsatz. Das klinische Bild, welches bei angeborenem Fehlen oder bei angeborener Mißbildung der Schilddrüse zustande kommt, ist neben der Grundumsatzminderung durch Störungen des Wasserhaushaltes (Myxödem) und durch psychische Störungen (Kretinismus) charakterisiert. Es ist nicht nötig, daß alle drei Symptome gleichzeitig vorhanden sind, so wurden z. B. von Herthoge¹¹⁰ Kranke beschrieben, bei denen Stoffwechsel erniedrigung ohne Kretinismus und Myxödem beobachtet wurde. Die ersten

gefunden. Der Grundumsatz bei diesen Individuen ist dauernd erniedrigt. Besonders bemerkenswert ist, daß die stärksten Minderungen der Sauerstoffzehrung bei angeborenem Fehlen der Schilddrüse gefunden wurden, während bei operativer Entfernung der Schilddrüse keine so tiefen Zahlen des Grundumsatzes festgestellt werden konnten. Die Beteiligung der einzelnen Nährstoffe an dem verminderten Grundumsatz scheint nicht anders wie in der Norm zu sein. Versuche, ob das Eiweißminimum bei Myxödematosen erniedrigt ist, liegen nicht vor, jedoch scheinen die Versuche von v. Bergmann¹¹¹ darauf hinzudeuten, daß ein vermindelter Stickstoffbedarf vorliegt, es ist aber wie gesagt noch kein eindeutiger Versuch im Minimum gemacht worden. Die bei Myxödematosen beobachtete erhöhte Toleranz für Traubenzucker (Hirschl¹¹², Knopfmacher¹¹³, Forschbach und Severin¹¹⁴) ist nicht gleichnissig mit der Grundumsatzsenkung zu deuten, sondern hat wie die herabgesetzte Zuckertoleranz bei der Hyperthyreose ihre Ursache in der Störung eines durch die Schilddrüsenfunktion beeinflussten Regulationsmechanismus eines anderen inkretorischen Organes.

Über den Mechanismus, durch welchen die Niveausteigerung und Niveausenkung des Grundumsatzes durch das Schilddrüseninkret zustande kommt, wissen wir sehr wenig. Es ist wenig wahrscheinlich, daß der Angriffspunkt des Schilddrüsenhormons in der Peripherie, d. h. in der Zelle selbst gelegen ist. Das Erfolgsorgan für das Inkret dürfte vielmehr im Zentralnervensystem zu suchen sein. Hier sind es wohl die vegetativen Zentralorgane im Streifenhügel, im Zwischenhirn und in der Medulla oblongata (dorsaler Vagus Kern), denen regulatorische Funktionen zukommen. Inwieweit die peripheren Nerven selbst durch ein Hormon beeinflusst werden können, ist noch durchaus ungeklärt. Die letztere

Physiologie des Gesamtstoffwechsels

Annahme ist besonders nützlich, da sie zu einem *circulus vitiosus* führen würde, denn auf der einen Seite nimmt man an, daß die Inkretproduktion vom vegetativen Nervensystem aus reguliert wird, auf der anderen Seite mußte dann das Inkret selbst wieder auf die peripher vegetativen Nerven regulatorisch einwirken. Es gibt zweifellos Hormone, deren peripherer Angriffspunkt sicher gestellt ist (Adrenalin). Für das Schilddrüseninkret ist eine solche Annahme noch durchaus unbewiesen.

Während es heute wohl als gesicherte Tatsache gelten kann, daß die Schilddrüse auf das Niveau des Grundumsatzes regulatorisch einwirken kann, wissen wir über die Beziehungen anderer inkretorischer Organe zum Grundumsatz noch relativ wenig. Hier ist es wieder die klinische Pathologie, die uns einen Fingerzeig geben hat. Man hat gesehen, daß bei anatomischen Veränderungen (Geschwülste, entzündliche Veränderungen und Blutungen) der Hypophyse abnormer Fettansatz und auch das Gegenteil Abmagerungen mit Kachexie zustande kommen. Der Einfluß der Hypophyse auf den Grundumsatz wurde zuerst im Tierversperiment an Tieren, denen Teile der Hypophyse entfernt waren, studiert. Tierversperimentelle Studien an der Hypophyse sind ganz besonders kompliziert und mit größter Reserve zu bewerten. Auf ein ganz kleines Organ sind hier Zellkomplexe zu sammengedrängt, die verschiedene Inkrete zu produzieren scheinen. Rein anatomisch unterscheidet man an der kleinen Drüse vier morphologisch verschiedene Teile: Vorder- und Hinterlappen, eine kleine Pars intermedia und einen Hypophysenstiel (s. S. 705). Es ist deshalb durchaus einleuchtend, daß bei der für den Chirurgen sehr schwer zugänglichen Lage des Organs eine operative Abtrennung der einzelnen anatomisch und sekretorisch verschiedenen Teile sehr schwierig, wenn nicht überhaupt unmöglich ist. Die ersten operativen Versuche mit Beobachtung des Gaswechsels stammen von Narbutis, weitere Untersuchungen unter ähnlichen experimentellen Bedingungen wurden von Cushing¹¹², Aschner¹¹³ und Porges¹¹⁴, Benedict und Homans¹¹⁵ ausgeführt. Bei diesen Versuchen wurde durchwegs ein Sinken des respiratorischen Stoffwechsels beobachtet. Obwohl Aschner und Porges annahmen, daß sie nur den Vorderlappen entfernten, haben sie neben der Senkung der Sauerstoffzehrung und der Zunahme des Fettansatzes eine Störung des Wachstums und Hypothermie auf, bei den von Benedict nach Cushing operierten Tieren wurde nur ein kleiner Teil des Vorderlappens stehen gelassen und die gleichen Beobachtungen gemacht. Es erscheint nun mindestens als verfrüht, aus diesen Versuchen zu wollen, auch die Hypophyse auf das Niveau des Grundumsatzes herleiten zu können, da die Beobachtungen von R. Plaut¹¹⁶ bei Kranken mit hypophysärer Kachexie eine Senkung des Grundumsatzes zeigten, während die Hypophyse aber sekundär bei gerade bei dieser Erkrankung wohl primär die Hypophyse gefunden. Bei endokrinen Organen (wie Thyreoiden) atrophisch gefunden, liegen nur spirituell Beobachtungen hinsichtlich des Grundumsatzes bei Akromegalien und des Vorderlappens (Akromegalie Hochhaus¹¹⁷ und Boothby¹¹⁸ bei Akromegalien). Während Salomon¹¹⁹ Magnus Levy¹²⁰ und Boothby¹²¹ bei Akromegalien und Umstärkungen sehen konnte, dies von anderen Autoren (Bernstein und Falt¹²²) nicht bestätigt werden. Als das wichtigste Moment zur Klärung der Beziehungen der Hypophyse zum Grundumsatz sind anatomischen Veränderungen der Hypophyse einen abnormen Fettansatz zum Grundumsatz von allen Forschern (Jungblut¹²³, Snell, Ford und Rowntree¹²⁴) als normal befunden wurde. Hatte die Hypophyse mit der Regulation der Höhe des Grundumsatzes etwas zu tun, so mußte dies gerade bei diesen Kranken in Erscheinung treten. Die eindeutige Beurteilung hypophysärer Fettleibigkeit wird dadurch erschwert, daß gleichlaufend

Hypophyse

mit der hypophysären Störung eine Veränderung an den Geschlechtsdrüsen einsetzt, so daß es manchmal schwer festzustellen ist, welches der beiden ursächlich auslösende Moment

am ehesten bei diesen Krankheiten

noch die Keimdrüse mit

der Einstellung des Niveaus der Brennvorgänge etwas Wesentliches zu tun hat

Die Versuche, mit Darreichung von Hypophysenpräparaten, eine Einwirkung auf den respiratorischen Stoffwechsel zu erzielen, liefen ganz verschieden aus. Diese Verschiedenheit der Resultate ist fürs erste schon dadurch bedingt, daß

die Versuche durchaus verschieden

sind u. erweist sich, daß

Ext durch Extraktion der gesamten Drüse gewonnen. Fernerhin ist bei der Darstellung von Extrakten auch unberücksichtigt geblieben, ob die Drüse von einem männlichen oder weiblichen Tier

stammte.

Die Versuche, die verschiedenen wirksamen Substanzen aus der Hypophyse

krystallisiert darzustellen, haben noch weniger zum Ziele geführt. Aus

dem Vorderlappen wurde von Robertson¹²⁴ eine lipophile, stickstoff- und phosphorhaltige Substanz dargestellt, die er Tethelin nennt, aus dem Hinterlappen

wurden von Abel¹²⁷ und seinen Mitarbeitern histaminähnliche Körper erhalten.

Mit keiner dieser Substanzen wurde eine eindeutige Wirkung auf den Stoffwechsel erzielt. Auch die mit komplexen Organextrakten erhaltenen Wirkungen auf den

respiratorischen Stoffwechsel sind durchaus nicht eindeutig (Bernstein und

Falta¹²⁸, Keistner¹²⁹). Vergleicht man diese diffusen Angaben über die Ein-

wirkung der Hypophyse

mit den Ergebnissen der Untersuchungen von R. Plant¹³⁰, so

erscheint es noch eine durchaus offene Frage, ob das Hypophysenhormon nicht etwa mit

der spezifisch dynamischen Wirkung etwas zu tun hat (siehe

den ersten Hinweis auf die Wirkung der Hypophyse

von R. Plant¹³⁰).

Wenngleich aus diesen Befunden hervorgeht, daß das Niveau des Grundumsatzes durch ein Hypophysenhormon nicht beeinflusst wird, so erscheint es

noch eine durchaus offene Frage, ob das Hypophysenhormon nicht etwa mit

der spezifisch dynamischen Wirkung etwas zu tun hat (siehe

den ersten Hinweis auf die Wirkung der Hypophyse

von R. Plant¹³⁰).

gegenüber der Norm um die Hälfte und auch noch mehr erniedrigt. Obgleich

diese Untersuchungen vielfachen Widerspruch erfahren haben, erscheinen sie

doch sehr bemerkenswert. Es wäre durchaus möglich, daß die spezifisch-dynamische

Wirkung der Hypophyse sowohl

der Steigerung als auch der Erniedrigung

des Grundumsatzes eine Rolle spielt.

Die Untersuchungen von R. Plant¹³⁰ zeigen, daß die Hypophyse

ein Organ ist, das auf den Stoffwechsel

des Körpers einen erheblichen Einfluß

ausübt. Die Hypophyse wirkt auf

den Stoffwechsel des Körpers ein

und ist ein Organ, das auf den

Stoffwechsel des Körpers einen

erheblichen Einfluß ausübt.

Physiologie des Gesamtstoffwechsels

bezwweifelt werden. Inwieweit diese Korrelation auch den Stoffwechsel und speziell die Verbrennungsvorgänge betrifft, kann nur aus dem häufigen Parallelgehen beider Erscheinungen erschlossen, aber nicht bewiesen werden.

Es ist nicht verwunderlich, daß bei den durchaus nicht eindeutigen Resultaten die man mit der Einwirkung von Hypophysenextrakten auf den Grundumsatz und auf die Nahrungsverwertung erzielte, man an der Einwirkung der Hypophyse auf die Oxydationsprozesse zweifelte. Es waren vor allen Dingen ¹³⁰ Aschner¹³¹ Dresel¹³² Lewy¹³³ und Leshke¹³⁴ welche die Bedeutung der Hypophyse als sekretorisches Organ in Frage zogen und die ganzen Erscheinungen welche in den klinischen Zustandsbildern bei Hypophysenveränderungen augenfällig wurden auf die der Hypophyse zugegeben werden muß, daß bei sehr vielen anatomischen bezogen Veränderungen der Hypophyse eine Fernwirkung durch Druck auf diese Zentren ausgeübt werden kann, so dürfte doch heute als erwiesen gelten, daß die Hypophyse selbst die ihr Vorder- und Mittellappen mit Stoffwechselprozessen hormonal verbunden ist. Andererseits ist es auch durchaus richtig, daß Veränderungen in den vegetativen Zentren der Stammganglien und des Zwischenhirns die gleichen klinischen Symptome auszulösen imstande sind, die wir bei Erkrankungen der Hypophyse feststellen können. Die vegetativen Zentren sind eben wie wir bereits bei der Schilddrüse gesehen haben, wo das Versagen von anatomischen Erfolgsorganen der hormonale Regulation anzuweichen, Ihre anatomische Entartung kann die gleiche Wirkung der Geschlechtsdrüsen auf den Grundumsatz haben.

Über die hormonale Einwirkung der Geschlechtsdrüsen auf den Grundumsatz sind die Angaben in der Literatur ebenso wie bei der Hypophyse nicht einheitlich. Während die einen (Loewy und Grafe³) eine Senkung des Grundumsatzes bei Bailey¹³⁵ Eckstein und Grafe³) eine Senkung des Grundumsatzes bei Bertschi¹³⁶) keine Veränderung des respiratorischen Stoffwechsels registrieren konnten, scheitern die nach Kastration ein Sinken des Grundumsatzes registrieren konnten, war der Ausschlag relativ niedrig (10—20%), so daß diese Zahlen fast noch innerhalb der normalen Breite des Grundumsatzes liegen. Wenn überhaupt so ubt das Keimdrüsenhormon auf das Niveau des Grundumsatzes nur einen geringen Einfluß aus. Was die Versuche mit Kastration gezeigt haben, lassen noch in viel stärkerem Maße die Beobachtungen mit therapeutischer Darreichung von Substitutionspräparaten erkennen. Beim Normalen ist überhaupt keine Wirkung beim Kastrierten nur ein ganz geringer Ausschlag der Funktion der Hypophyse haben wir uns die Frage vorzulegen, ob der Einfluß der Geschlechtsdrüse auf die Stoffwechselvorgänge nicht mit der Verannderung der Hypophyse zusammenhängt. Diese Frage ist bei den Keimdrüsen noch am häufigsten schlechtgedrückt. Da man schon seit unendlichen Zeiten weiß, daß Kastration als bei der Hypophyse da man schon seit unendlichen Zeiten weiß, daß Kastration fett macht und wohl auch das Gegenteil, nicht mit Unrecht sagt der Landwirt, daß mit Magerkeit vergesellschaftet ist. Nicht mit Unrecht sind für den Tierzüchter ein guter Gockel nicht fett wird. Was und Kastration sind für den Tierzüchter gelungene Zusammenhänge. Wenn ein solcher augenfälliger Zusammenhang durch eine Veränderung des Niveaus des Grundumsatzes bei Hyper- oder bei Asexuellen auch ausgedrückt so drängt sich auch hier die Frage auf, ob diese Erscheinungen mit einer Veränderung in der Verwertung der Nährstoffe (speziell dynamische Wirkung) zu erklären ist. Diese Frage hat eine besondere Begründung noch darin, daß hypophysäre Veränderungen mit fettansatz ohne Veränderung der Keimdrüse nicht beobachtet werden, andererseits aber Veränderungen der Keimdrüse nicht mit einer sichtbaren Veränderung der Hypo-

physiologisch einhergehen müssen um starken Fettansatz auszulösen (Klimakterium Kastration)

Die einzigen eindeutigen Versuche über den Einfluß der Kastration bei Überernährung stammen von Grafe (bereits bei der Luxuskonsumption besprochen S. 27). Kastriert man Hunde so erfahren die Hunde keinen erheblichen Fettansatz der Grundumsatz geht kaum in die Höhe. Beraubt man nun einen solchen Hund noch der Schilddrüse so kommt es zu einem rasigen Fettansatz und zwar scheint die Entfernung des Ovars bei Schilddrüsenexstirpation den Fettansatz noch zu steigern. Grafe zieht aus diesen Versuchen den Schluß daß die Schilddrüse zum Zustandekommen der Luxuskonsumption (sekundäre spezifisch dynamische Wirkung) unbedingt nötig ist und daß den Geschlechtsdrüsen bei dem Zustandekommen der Luxuskonsumption keine übertragende Bedeutung zukommt.

Zu diesen Versuchen ist eingewendet worden daß die Überernährung bei kastrierten Hunden nicht lange genug fortgesetzt wurde und daß die Entfernung der Schilddrüse an und für sich schon ein Heruntergehen des Niveaus des Grundumsatzes und dadurch einen Fettansatz bewirken kann. Durch diese Versuche ist aber der erste Hinweis gegeben daß Keimdrüse und Hypophyse nicht direkt einen Einfluß auf die Höhe des Niveaus des Grundumsatzes haben. Der Einfluß dieser Drüsen auf die Brennvorgänge dürfte indirekt über die Schilddrüse gehen. Es wäre möglich die Einwirkung von Hypophyse und Keimdrüse auf die Schilddrüse als Ursache für die verschiedene spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung anzusprechen.

Ist diese hypothetische Annahme berechtigt so hätte die Schilddrüse hinsichtlich der Brennvorgänge zweierlei höchst wichtige Funktionen zu erfüllen: 1. die Höhe des Niveaus des Grundumsatzes zu regulieren. Die Regulation des Inkretes (Inkretwirkung Nahrungsaufnahme usw.) hervorzurufen. Dieser Mechanismus konnte durch hormonale Reize die von der Hypophyse und den Keimdrüsen der Schilddrüse zustromen und nur eine temporäre, eine vorübergehende Steigerung der Inkretausschüttung der Schilddrüse bewirken ausgelöst werden. Die spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung wurde ein Spezialfall der zweiten Regulation sein und nicht in der Höhe des Niveaus des ruhenden Wertes des Grundumsatzes sondern in der durch den Leistungszuwachs (sei die Leistungszunahme durch Nahrungsaufnahme oder andere Momente hervorgerufen) bedingten temporären Hebung oder Senkung des Niveaus des Grundumsatzes zum Ausdruck kommen. Wir hätten also für den Ablauf der Oxydationsprozesse zwei Regulationssysteme von denen eines das für das Individuum konstante Niveau der Oxydationsprozesse d. h. die Höhe der Stoffwechselleistung im ruhenden und nüchternen Zustande reguliert (Schilddrüse) das andere die durch die Nahrung bedingte Niveauverschiebung sowohl hinsichtlich der Niveauerholung wie auch der zeitlichen Dauer dieser Erholung individuell verschieden beeinflußt (Hypophyse Keimdrüse Schilddrüse). Letzten Endes wäre es also nur ein Hormon welches die Oxydationsprozesse reguliert das Hormon der Schilddrüse. Die Sekretionsbreite dieses Hormons würde abhängen von der Funktionstüchtigkeit der Drüse selbst (Höhe des Grundumsatzes) und zweitens von Einwirkungen anderer endokriner Organe auf die Schilddrüse die eine temporäre Ausschüttung des Hormons verursachen und dadurch eine vorübergehende Steigerung der Oxydationsprozesse auslösen können (spezifisch dynamische Wirkung sekundäre spezifisch dynamische Wirkung Luxuskonsumption). Aus diesen Überlegungen

Die Fettsucht

wurde sich für die Pathologie ergeben, daß wir Störungen der Umsatzprozesse zu erwarten hatten, die einerseits in einer primären Dysfunktion der Schddrüse gelegen sind (thyreogene Magerkeit und Fettleibigkeit), andererseits durch eine Störung der Hypophyse und der Keimdrüsen ausgelöst werden können (hypophysäre und genitale Fettsucht und Magerkeit). Hier der Grundumsatz nach oben oder unten verändert, dort der Grundumsatz normal, aber die Auswertung der Nahrung gestört.

Bei einer normalen Korrelation Hypophyse, Keimdrüse zur Schddrüse, fettig. Bei einer pathologischen Korrelation (zu wenig oder zuviel Inkret) der Hypophyse und der Keimdrüse zur Schddrüse kann es zur Fettleibigkeit oder zur Magerkeit kommen.

B. Die Fettsucht.

Nach den bisherigen Ausführungen über den Ablauf des Kraftwechsels kann es unter normalen und verschiedenen krankhaften Bedingungen zu Fett anhäufungen im menschlichen Organismus kommen. Da die Ursache der Fettleibigkeit keine einheitliche ist, kann man auch nicht von einer atologischen einheitlichen Erkrankung „Fettsucht“ sprechen. Eines scheint aber allen Fettleibigkeiten (mit Ausnahme der Fettgeschwulste) gemeinsam zu sein, daß die Fettanheftung aus energetischen Gründen zustande kommt und nicht etwa durch Bildung eines besonderen abnormen Fettes oder durch eine Veränderung des Fettstoffwechsels bei dem etwa die Verwertung und nicht etwa die Fettsäure gestört wäre. Eine Abbaustörung des Fettes kennen wir nur bei zwei Zuständen, erstens im Kohlenhydratdiabetes, beim Diabetes mellitus, wenn nur in der Nahrung vorhanden ist, und zweitens, beim Diabetes mellitus, wenn nur ungenügende Zuckermengen verbrannt werden können. In beiden Fällen können infolge Störung des Kohlenhydratstoffwechsels die Fettsäuren nicht vollständig zu Kohlensäure und Wasser verbrannt werden und bleibt der Abbau bei einem intermediären Abbauprodukt der Fettsäuren, der β Oxybutter- und Acetessigsäure stehen. Bei der Fettsucht besteht keine derartige Störung. Fette und Fettsäuren werden hier normal abgebaut, die Fettsäureanheftung hat ihre Ursache wie gesagt nur in exogenen oder endogenen Bedingungen des energetischen Stoffhaushaltes.

Wir sind gewohnt eine Fettsucht zu diagnostizieren wenn unser Auge bei dem Kranken größere Fettpolster feststellt, als wir unserem subjektiven Empfinden nach der Größe und dem Alter des Patienten zu entsprechen scheinen. Wenn wir aber diesen visuellen subjektiven Eindruck in feste Normen bringen wollen, stoßen wir auf Schwierigkeiten. Es kommen gleich große Menschen desselben Alters und Geschlechts erhebliche Differenzen im Körpergewicht aufweisen, ohne daß man von einer pathologischen Fettleibigkeit sprechen kann. Es kann die Muskulatur das knochernen Skelet ganz erhebliche Verschiedenheiten bedingen. Bei Berechnung des normalen Körpergewichts müßte die Körperlänge, Brustumfang, Alter und Geschlecht berücksichtigt werden. Im allgemeinen genügt es die Körperlänge weniger 100 in Kilogramm als Normalgewicht anzunehmen. Genauer ist die Böttcher'sche Zahl ($s = 3,12$) oder das Idealgewicht nach Broca berechnet.

$$P(\text{Körpergewicht}) = H(\text{Länge}) \cdot G(\text{mittlerer Brustumfang})$$

240
 Brauchbar sind auch die Tabellen von Hassing, Gartner und Quetelet zu finden in Vierordts 111 Tabellen

Über die
 schon E-
 sung
 Fetts

Alter Jahre	Körpergewicht kg		Körperlänge cm		Alter Jahre	Körpergewicht kg		Körperlänge cm	
	männlich	weiblich	männlich	weiblich		männlich	weiblich	männlich	weiblich
2	11.3	10.7	90.1	78.1	16	49.7	43.6	154.4	152.1
3	12.4	11.8	86.1	83.4	17	52.8	47.3	159.4	154.6
4	14.2	13.0	92.7	91.5	18	57.8	49.0	163.0	156.3
5	15.8	14.4	98.7	97.4	19	58.0	51.6	166.5	157.0
6	17.2	16.0	101.6	103.1	20	60.1	53.3	167.0	157.4
7	19.1	17.5	110.4	108.7	22	61.4	52.5	—	—
8	20.8	19.1	116.2	114.2	23	62.9	53.3	168.2	157.8
9	22.6	21.4	121.8	119.6	30	63.6	54.3	—	—
10	24.5	23.5	127.3	121.1	40	63.67	55.2	168.0	158.8
11	27.1	25.6	132.5	130.1	50	63.5	56.16	—	158.0
12	29.8	29.8	137.6	135.2	60	61.9	54.3	167.6	157.1
13	31.4	32.9	142.3	140.0	70	53.5	51.5	166.0	156.4
14	38.8	36.7	148.9	144.6	80	57.8	49.4	163.1	153.4
15	43.6	40.4	151.3	148.8	90	57.8	49.3	161.0	151.0

Finden wir Werte die 10–15% über den errechneten Normalwert hinaus gehen, so kann man von einer Fettleibigkeit sprechen. Für die Bedingungen unter denen es zu einem Fettansatz kommt gilt als grundlegendes Gesetz: Fett wird nur dann angesetzt wenn über den Bedarf Nahrung zugeführt wird. Letzten Endes wäre dann jeder Fettansatz exogen d. h. durch eine Überernährung hervorgerufen. Dies würde zutreffen wenn erstens das Nahrungsbedürfnis jedes Menschen auf die Gewichte oder auf die Oberfläche einheitlich bezogen ganz gleich groß wäre mit anderen Worten wenn der Grundumsatz pro Kilogramm Körpergewicht oder pro Quadratmeter bei allen Individuen eine konstante Größe darstellen würde und zweitens wenn der Effekt der Nahrung ebenfalls bei allen Individuen gleichartige Veränderungen des Grundumsatzes hervorbringen würde. Da dies aber nach Grundumsatz und Ernährung nicht zu treffen kann von exogenen Momenten als einer durch

Insuläre Form
der Fettsucht

Insulin hat mit Recht als erster darauf hingewiesen daß zum Masten ein funktionstüchtiges Pankreas gehört. Eine Mast dürfte überhaupt nur dann stattfinden wenn die Leber reichlich mit Glucogen angefüllt ist. Wir wissen heute daß der Glucogenbestand der Leber von der Funktionstüchtigkeit des Inselapparates im Pankreas abhängt. Es ist durchaus möglich, daß eine reichliche

produzieren infolge ihrer gesteigerten Leberglycogenbildung die mit den Kohlenhydraten genossenen anderen Nahrungsstoffe leichter zum Ansatz bringen als die Leber nicht mit Glycogen anfüllt bei manchem Individuum durch angeregt sein. Das gleichzeitige Vorhandensein von Insulin spricht auch in diesem Sinne. Einen experimentellen Beweis dieser Auffassung kennen wir bisher nicht. Nur eins scheint sicher daß reichlich Leberglycogen vorhanden sein muß um Fett zum Ansatz zu bringen. Allerdings ist auch zu bedenken daß durch Insulin das Fettgewebe leichter Wasser retiniert und dadurch auch eine auf das Fett bezogene Gewichtszunahme hervorgerufen wird.

Es ergibt sich aus dieser Überlegung daß wir Fetthanhaufungen aus verschiedenen Ursachen finden können.

der Fettleibigkeit eingetreten sind. Jedenfalls haben wir in der Verschiedenheit der Temperamente einen der Faktoren (sicherlich nicht den wichtigsten) vor uns, der zum Fettansatz führen kann.

Eine Einteilung der Fettsucht nach ätiologischen Gesichtspunkten ist verfrucht. Obwohl die Gruppierung, die wir oben nach dem Verhalten des Grund-

gerade diesen Punkt den individuell verschiedenartigen Einfluß der Nalstoffe auf den Grundumsatz zahlenmäßig zu fassen. Untersuchungen des Grundumsatzes und der spezifisch dynamischen Wirkung wurden bei Fettleibigen von Grafe¹¹³, P. Plant¹¹⁹ und von amerikanischen Autoren ausgeführt. Untersuchungen, die von E. Krauß an meiner Klinik ausgeführt wurden, sind in folgenden Tabellen zusammengestellt. Die erste Tabelle zeigt den Grundumsatz und die spezifisch dynamische Wirkung von ca. 120 Fweißcalorien bei Normalen. Die zweite Tabelle den Grundumsatz und die spezifisch dynamische Wirkung von ca. 120 Fweißcalorien bei verschiedenen Fettleibigen.

Aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß der Grundumsatz bei den hypophy-

sisch dynamische Wirkung imponieren zwar nicht als außerordentlich niedere. Im Laufe von Jahren kann der Faktor Zeit bei niedriger spezifisch dynamischer Wirkung den Fettansatz erklären. Da die Abweichung der spezifisch dynamischen Wirkung bei der hypophysären und genitalen Fettleibigkeit gering ist und die Untersuchung der spezifisch dynamischen Wirkung nur von ganz Geübten richtig ausgeführt wird, ist die Gruppierung der Fettsüchtigen nach Zahlen, die aus dem Stoffwechselversuch gewonnen sind, für die Praxis nicht gangbar.

Hingegen scheint eine Gruppierung nach dem visuellen Eindruck der fettleibigen Person nach dem Ort der Fettablagerung und nach den gleichzeitig begleitenden formativen endokrinen verursachten Erscheinungskomplexen der gangbarste Weg, um zur Unterscheidung der ätiologisch verschiedenen Arten der Fettleibigkeit zu kommen.

Merkwürdigerweise sind die Prädispositionsstellen der Fettansammlungen nicht gleichbleiblich; es entspricht vielmehr jeder Störung ein gewisser Typ. Periphere wahrscheinlich nervöse Momente haben mit der Fettverteilung etwas zu tun.

eine ursächliche Bedeutung hat (von Bergmann¹⁴³). Es sei nicht versäumt, den Anhaltspunkt geben, neuronalen oder spinalen unter Umständen auf.

reichliches Fettpolster haben. Es dürfte diese Beobachtung dahin zu deuten sein, daß die Fettablagerung in diesem Fall der Fettschwund mit peripheren

Nach der visuellen Erscheinungsform unter Fettleibigkeit

in den ersten drei Lebensjahrzehnten eigentlich kaum vor. Wenn ein Jugendlicher fettleibig ist, so sind es durchwegs endogene

Die Fettsucht

Der thyreogene Typ der Fettleibigkeit ist relativ selten. Er ist sehr oft mit der thyreogenen Typus der Fettleibigkeit. den anderen Symptomen der Unterfunktion der Schilddrüse Myxödem, geistige Trägheit, borstiges Haar und trockene Haut vergesellschaftet. Die Fettverteilung beim thyreogenen Typ erscheint gleichmäßig über Stamm und Extremitäten sich zu erstrecken. Als besonders charakteristisch sind hervorzuhellen breite dicke Gelenke an der Hand und dicke Sprunggelenke (sog. Salsfüße), die breite dicke Nase und der bei der thyreogenen Fettsucht fast nie fehlende offene Nabelring. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind normal ausgebildet. Bei dem thyreogenen Typ der Fettleibigkeit ist es durchaus nicht



Abb 4

Abb 4 u. 5. Manfettstucht. 40-jähriger Gastwirt und Metzger. Fettleibigkeit begann mit dem 20. Lebensjahr. Geschlechtstfunktion vollständig intakt. Typus der Fettleibigkeit als lastw. im 20. Lebensjahr. Annäherung wie oben (Mantel). Abb 5. Manfettstucht. Profilbild. 34-jähriger Landwirt, bei dem die Fettleibigkeit besonders deutlich ist. Fettsammlung am Hals und an den Extremitäten relativ gering.



Abb 5



Abb 6

die Regel, daß sichtbare Veränderungen an der Schilddrüse konstatiert werden können. Die Größe dieser Drüse kann nicht maßgebend sein für ihre Funktionsfähigkeit. Es kann sowohl ein vollkommenes Fehlen wie auch eine Hyperplasie eine Unterfunktion dieses Organs bedingen. Bei den durch Unterfunktion der Schilddrüse bedingten Fettleibigkeit ist durchwegs ein erniedrigter Grundumsatz zu konstatieren, so daß die visuelle Diagnose werden kann durch zahlenmäßige Feststellung erhärtet werden kann. Der hypophysäre Typ (Typus Frohlich) ist durch die kindliche Hypophysen-Typ der Fettleibigkeit charakterisiert. Die Fettablagerungen sind wie beim wohlgenährten Säugling am Bauch, an den Hüften, an den Oberschenkeln und Oberarmen Hand und Sprunggelenken und meist auffallend schlank während an Hand und Fußrücken wieder kindliche Fettpolsterchen festzustellen sind. Die relative Schlankheit der Gelenke im Gegensatz zur thyreogenen Fettleibigkeit.

sucht ist besonders charakteristisch. Die sekundären Geschlechtsmerkmale sind wenig oder gar nicht vorhanden, die Geschlechtsdrüsen sind unterentwickelt. Als besonders charakteristisch hervorheben möchte ich als Merkmale des hypophysären Typs das volle unmodellierte Puppengesicht. Mehr oder minder stark hervortretende X-Bone, schlanke Gelenke, Hypogonitismus.

Zu dem geschilderten hypophysären Typ der Fettleibigkeit können noch ausgeprägte Erscheinungen einer Dysfunktion des gesamten Vorderlappens hinzutreten. Wir sehen dann die Zeichen der hypophysären Fettleibigkeit vergesell-

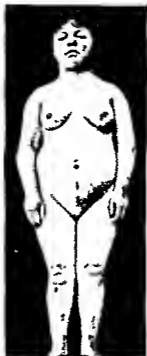


Abb 7



Abb 8



Abb 9 Thyrotoxe Fettleibigkeit
15-jähriges Mädchen. Menarche
mit 15 Jahren. Regel noch voll-
ständig normal. Fettleibigkeit
seit dem 14. Lebensjahre. Kur-
zer breiter Hals. Mäßige Struma.
Fettverteilung gleichmäßig über
den ganzen Körper. Dicke Hand
und Sprunggelenke.

Abb 7 u. 8 Thyrotoxe Fettleibigkeit. 22-jähriges Mädchen. Gelegentlich normal. Regel mit 14 Jahren. Auch jetzt noch
ohne Störung. Fettleibigkeit seit der Pubertät. Man beachte die für den thyrotoxischen Typ charakteristischen
breiten Hals und Fußgelenke. Der Nabelring ist offen. Die Haut ist trocken. Die Fettverteilung an Rumpf
und Extremitäten gleichförmig.

(Abb 7-9 II Medizinische Klinik München)

schaftet mit hypophysärem Hochwuchs, hypophysärem Zwergwuchs und auch mit akromegalen Zeichen.

Der primär genitale Typ oder der Typus des Klimakterium praecox ist dadurch manchmal sehr frühzeitig sich derart verändernd.

Merkmale bekommt schlaff und vorzeitig an den gleichen Stellen nahezu ein gleiches Individuum entstehen sehen. Die Hauptmassen des Leibes sitzen am Beckengürtel, schurzenförmig hängt der Bauch herunter, an den Oberschenkeln besonders an der Innenseite der Oberschenkel, finden wir charakteristische dicke Wulste, die Oberarme übertreffen den Unterarm um ein Vielfaches. Dieser Typ der Fettleibigkeit ist der häufigste.

Der primär
genitale Typ
oder der Typus
des Klimak-
terium praecox

Hier trifft meistens exogene Ursache und endogene Unterfunktion zusammen d. h. bei diesem Typ ist meistens die Mast mit einer durch Ausfall der Geschlechtsdrüsen geschaffenen Disposition zum Fettsatz



Abb. 14



Abb. 15

Abb. 14. Genitaler Typ der Fettsucht. 21jähriger Patient. Geschlechtstinktion vollständig normal bis zum 19. Lebensjahr. Mit zurückgehender Potenz. Hohe Fettleibhaftigkeit. Fettsatzsummiert hauptsächlich am Beckengürtel und Oberschenkel. Man sieht auf die bereits beginnenden Wülste an der Innenseite der Oberschenkel.
Abb. 15. Genitale Fettsucht. 21jähriges Mädchen. Menarche mit 11 Jahren. Regel punktiert sehr stark. In den letzten 2 Jahren wird die Regel immer schwächer und ist nunmehr unregelmäßig und unbedeutend.
Fettsatz hauptsächlich am Beckengürtel und Oberschenkel.
(Abb. 14 u. 15. 11 Medizinische Klinik München.)

Typ des Klimakterium praecox. Hauptsächlich Beckengürtel, Oberarm und Oberschenkel sind betroffen. Beim Mann gibt es kein eigentliches, d. h. physiologisches Klimakterium. Wird ein Mann im Alter fett, so lokalisiert sich das Fett wie bei der reinen Mastfetsucht am Bauch und am Nacken, die Extremitäten bleiben frei und sind sogar meist abnorm mager.

Der cerebraler Typ der Fettsucht gleicht, sofern er angeboren ist und Jugendliche betrifft, dem Typus der hypophysären Fettsucht. Zu erkennen ist die angeborene cerebrale Form leicht an den gleichzeitig vorhandenen Mißbildungen und degenerativen Stigmata, wie sie Biedl¹⁴⁷ als erster beschrieben hat, Retinitis pigmentosa, doppelte Uvula, gristige Minderwertigkeit. Die angeborene cerebrale Form ist außerordentlich selten.



Abb 19

Abb 19 Klimakterische Fettleucht (Matrontyp) 60jährige Frau Anfang der 50er Jahre Klimakterium bereits einige Jahre vor der Klimakterium einsetzende Fettleibigkeit



Abb 20

Abb 20 Klimakterische Fettleucht (Matrontyp) 63jährige Frau Kurze Zeit nach Eintritt des Klimakteriums Einsetzen der Fettleibigkeit



Abb 21

Abb 21 Klimakterische Fettleucht (Matrontyp) 63jährige Frau Kurze Zeit nach Eintritt des Klimakteriums Einsetzen der Fettleibigkeit



Abb 22

Abb 22 Cerebrale Form der Fettleucht 14jähriger Knabe Von frühester Kindheit an sehr stark m. d. m. d. g. Geschlechtlich unterentwickelt Stärkstes Schielen gewaltiges Uvula, angewachsene Ohren Retinitis pigmentosa Außerordentlich starker Appetit (II. Mediz. n. b. Klinik München)



Abb 23

Abb 23 Cerebrale Form der Fettleucht 14jähriger Knabe Von frühester Kindheit an sehr stark m. d. m. d. g. Geschlechtlich unterentwickelt Stärkstes Schielen gewaltiges Uvula, angewachsene Ohren Retinitis pigmentosa Außerordentlich starker Appetit (II. Mediz. n. b. Klinik München)



Abb 24

Abb 24 Cerebrale Form der Fettleucht 14jähriger Knabe Von frühester Kindheit an sehr stark m. d. m. d. g. Geschlechtlich unterentwickelt Stärkstes Schielen gewaltiges Uvula, angewachsene Ohren Retinitis pigmentosa Außerordentlich starker Appetit (II. Mediz. n. b. Klinik München)

Die Fettsucht

Bei cerebralen Formen, die durch Encephalitis und cerebralen Blutungen entstanden sind, ist die Fettverteilung am ganzen Körper und gleichmäßig. Besonders hervorzuheben ist noch der Typ der sog. regionalen Fettverteilung, welche hauptsächlich die unteren Extremitäten trifft und bisher nur bei weiblichen Individuen beobachtet wurde. Der Rumpf und die oberen Extremitäten bleiben vollständig schlank, die unteren Extremitäten zeigen elephantisches Aussehen. Wenngleich eindruckbare Ödeme nicht bestehen, ist es neben einer Fettansammlung vor allem der Wasserausschüttung im subcutanen Gewebe.



- Abb. 1. Regelmäßige Fettverteilung bei cerebraler Fettsucht. (1) Med. Klinik, Berlin. (2) Med. Klinik, Berlin. (3) Med. Klinik, Berlin.
- Abb. 2. Regionale Fettsucht bei cerebraler Fettsucht. (1) Med. Klinik, Berlin. (2) Med. Klinik, Berlin. (3) Med. Klinik, Berlin.
- Abb. 3. Regionale Fettsucht bei cerebraler Fettsucht. (1) Med. Klinik, Berlin. (2) Med. Klinik, Berlin. (3) Med. Klinik, Berlin.

Bei diesem Typ an den unteren Extremitäten krankhaft verändert ist. Bei diesen Kranken und manchmal äußerliche Zeichen einer gestörten Schilddrüsenfunktion sichtbar. Im Respirationversuch wird bei manchem dieser Kranken ein milder Grundumsatz beobachtet. Durch Wasserentziehung und Gewichtsabnahme kann man bei dieser Gruppe von Fettleibern in einem Tage durch Verabreichung der Fettlöslichkeit in 12-stündige Zustandsbilder kann normal vollständig erschöpfend und ein starrs System sein. Mischformen der plumpen und von verschiedenen Autoren (Zondek) beschrieben. Ich glaube aber daß gerade das Hervorstechende von extremen Bildern einheitlicher Genese das Vorhandensein solcher Mischformen erleichtert.

Umber¹³³ hat ein sehr hübsches Diatschema angegeben das ca 900 Cal enthält und das je nach Bedarf mit einer Calorienzulage variiert werden kann Morgens 200 cem Kaffee oder Tee 20 cem Milch 50 g Schrotbrot oder 30 g Semmel vormittags 100 g Obst mittags 200 g gebratenes Fleisch 200 g Gemüse in Salzwas er 80 g Obst nachmittags 150 g Kaffee 20 cem Milch abends 100 g Fleisch 100 g Gemüse 20 g Schrotbrot 200 cem Tee vor dem Schlafen gehen 100 g Obst

Will man keine allzu ausführlichen Kostvorschriften geben und bei nicht zu schweren Fällen die Calorienzufuhr nicht mit der Waage festlegen so ist die mildeste Form der Beschränkung dem Patienten zu raten Brot Kartoffeln Reis Grös Erbsen und Rüben sowie jede Art von Mehlspeise wegzulassen und lediglich von Fleisch Salaten Gemüse und Obst (in roher und gekochter Form) zu leben Bei der Mehrzahl der Patienten wird man mit dieser milden Beschränkung nicht auskommen

Wir gehen in der Regel so vor daß wir den Grundsatz feststellen Die gefundene Calorienmenge wird unter besonderer Berücksichtigung des Zustandes des Patienten nach Möglichkeit mit relativ viel Fleisch abgedeckt wie es in dem obigen Tageschema von Umber der Fall ist Wir stehen aber auch nicht an wenn der Patient kein Fleisch essen will die benötigte Calorienmenge lediglich in Form von Gemüse und Rohkostsalaten zuzuführen Das Wesentliche der Kostverordnung ist dem Patienten etwas unter seinem Bedarf an Nahrung zu reichen Außer diesen Tagen der relativ suffizienten Ernährung pflege ich ein bis zu einmal die Woche Tage der Unternahrung in Gestalt von Gemüse Salat Obst Tagen einzuschalten An diesen Tagen wird empfohlen morgens Tee mit Saccharin oder ungesüßt 2 Schnitte Grahamtrot (40 g) und 1 Apfel vormittags 1 Apfel oder 1 Birne mittags eine Salatplatte aus grünen Salaten Spargel Tomaten Schnittbohnen Gurken 1 Apfel in rohem oder gekochtem Zustand nachmittags 1 Apfel oder 1 Birne abends 300 g Gemüse 1 Ei nach Tisch 1 Apfel Der Patient soll sich gut fühlen und keine Beschwerden haben relativ leicht

Bei einer Flüssigkeitsbe-

kur zurück Örtel¹³⁴ selbst war ein Fettleibiger der durch eine Kyphose starke Atembeschwerden in vorgerücktem Alter bekommen hatte Örtel bemerkte daß seine Beschwerden erheblich besser wurden und daß er an Gewicht gleich zeitig beträchtlich abnahm wenn er seine Flüssigkeitszufuhr die in München gewohnheitsgemäß aus Bier bestand auf ca 1000 cem reduzierte seither wurde die Flüssigkeitsbeschränkung als ein wesentlicher Faktor bei der Entfettung angesehen wenngleich bei dem Urheber dieser Kur nicht so sehr das Flüssigkeits quantum als der Nährwert des in so großer Menge genossenen Bieres die Ursache der Fettleibigkeit war Tatsächlich ist bei jeder Entfettungskur auf die Flüssigkeitszufuhr ein besonderes Augenmerk zu richten Jede Fettansammlung zeigt die Tendenz Wasser zurückzuhalten Am stärksten ist dies beim Myxödem sichtbar jedoch sind auch die nicht thyreogenen Fetthanfahrungen mehr oder weniger (z. B. bei Diabetes mellitus, Nierenkrankheiten, Kaffee) zu reduzieren man muß auch einschränken 5—7 g Kochsalz Tageszufuhr sind Mittelwerte die für Diät

säurengemisch Hosal ist zu empfehle auch die zuerst von Lenhartz und

Die Fettsucht

gebene Milchkur die Romheld als Entfettungskur eingeführt hat. Es wird Milch und sonst kein Nahrungsmittel über den Tag verteilt gegeben. Der Patient muß hierbei Ruhe halten am besten im Bett liegen. Derartige Milchtage werden 1—2 die Woche gegeben. Die Gewichtsschwankungen nach solchen Milchtagen sind oft 1—2 kg und noch mehr. Meistens ist der Erfolg ein kurzer, da der Gewichtsverlust zum größten Teil nach einem Milchtag ein Wasserverlust ist. Es ist nötig die Milchtage mit einer auch an den anderen Tagen reduzierten kalorien- und silzarmen Diät zu verbinden um einen mehrhaltigen Erfolg zu haben. Die Milchtage sind besonders empfehlenswert bei Patienten die wegen einer Kreislaufstörung im Bett gehalten werden müssen. Nichts anderes als Tage der Unterernährung da natürlich keinem dieser Stoffe eine spezifisch entfettende Wirkung zukommt. Von Unverständigen zum System erhobene einseitige Unterernährung kann großen Schaden anrichten. Als Tage der Unterernährung die wochentlich ein bis zweimal in eine entsprechende reduzierte Kost eingestreut werden sie leicht ertragen. Es ist nicht von ausschlaggebender Wichtigkeit welche Nahrung an diesen verdeckten Hungertagen gereicht wird. Am leichtesten werden die Salat Obst Tage ertragen bei Bettruhe die Milchtage.

Eine Entfettung soll wenn es nur irgendwie die körperliche Konstitution erlaubt d. h. wenn nicht gleichzeitig Erkrankungen der Kreislauforgane besonders des Herzens und der Gefäße (Herzklappenfehler, Herzmuskelkrankung, Hypertension) vorliegen nicht in körperlicher Maßnahmen auch noch durch reichlichen gleichzeitig neben den diätetischen Maßnahmen auch noch durch reichlichen körperliche Arbeit unterstützt werden.

Die Arbeit geschieht am besten in den Morgenstunden in nüchternem Zustande. Vor dem Frühstück soll der Patient eine halbe bis eine Stunde laufen wenn dies nicht möglich ist soll er im Zimmer turnerische Übungen (Freibewegungen oder Geräteturnen) durchführen. Die aktive Körperbewegung ist neben der Calorienbeschränkung das wichtigste Moment bei jeder Entfettungskur.

Die passive Körperbewegung Massage und durch Elektrizität hervorgerufene Muskelkontraktionen können nie die aktiven Körperbewegungen ersetzen. Von der Massage ist zu sagen daß sie wohl den Massen anstrengt aber nicht den massierten Fettleibigen. Das Massage-moment benutzen aber man darf sich nicht kar sehr wohl als angenehmes Begleitmoment benutzen aber man darf sich nicht einbilden daß man durch Massage allein eine wesentliche Gewichtsabnahme erzielt. Anders ist es mit der elektrischen Behandlung der Muskulatur. Bei jeder Muskelkontraktion wird Energie verbraucht und man muß zugeben daß durch diese Art von passiver Bewegung der Verbrauch erheblich gesteigert wird. Ich möchte aber der aktiven Muskelbewegung durchaus den Vorrang geben zumal eine dauernde Elektrisierung und zwar so intensiver Art wie sie nötig wäre um einen tatsächlichen Entfettungseffekt zu erzielen auf die Dauer dem Körper nicht ganz gleichgültig sein kann. Es soll aber zugegeben werden daß bei besonders gelaperten Fällen bei denen aus äußeren Gründen die aktive Körperbewegung nicht durchgeführt werden kann eine passive Muskelbewegung durch Elektrisierung in den von Bergonie und anderen angegebenen Apparaten einen Erfolg erzielen kann. Ich möchte aber warnen vor der einseitigen Benutzung der Elektricität als Entfettungsmittel. Die aktive Muskelbewegung bei reduzierter Diät muß bei jeder Behandlung zur Unterstützung der aktiven Muskelbewegung und hydrotherapeutische Maßnahmen zu empfehlen. Besonders gerühmt werden zu dem

Zwecke Wechselduschen. Schwitzbäder sei es im Dampfbad oder im elektrischen Heizkasten haben wohl sehr rasch eine mehrfundige Gewichtsabnahme zur Folge, sie werden aber lediglich durch sehr starke Wasserverluste hervorgerufen, die in kürzester Zeit wieder ausgeglichen werden. Zudem sind diese Schwitzbäder durchaus nicht ungefährlich. Besonders leichtleibige, bei denen gleichzeitig eine Hypertension oder auch das Gegenteil, ein besonders niedriger Blutdruck nachgewiesen wird, können durch Schwitzbäder schwere Ohnmachten und länger dauernde

die a

Drogen, welche als Laxativa wirken. Zweifellos kann man durch starkes Purgieren einen beträchtlichen Gewichtsverlust erzielen, der einerseits durch einen

bewegt sich in recht bescheidenen Grenzen, doch möchte ich bei jeder Entfettungskur ein leichtes, nicht zu übertriebenes Purgieren am besten mit salinischen Abführmitteln empfehlen. Der Kuraufenthalt in gewissen Bädern — Karlsbad, Marienbad, Kissingen — hat nicht in letzter Linie seine Erfolge der abführenden Wirkung seiner Wasser zu verdanken, allerdings ist es auch die geregelte Lebensweise und vor allem die in diesen Kurorten geübte Körperbewegung auf den hügeligen Spazierwegen, welche eine Gewichtsabnahme hervorruft. Eine wirklich ernste Entfettungskur sollte aber immer in geschlossenen Anstalten unter ständiger Kontrolle des Arztes und nicht als freilebender Kurgast in einem Balneort angeführt werden.

Medikamente, die durch eine spezifische Wirkung eine Abmagerung durch eine Erhöhung der Verbrennungsprozesse hervorrufen können, wir nicht. Wir kennen nur eine Substanz, die diesen Zweck erfüllt, das ist das Inkret der

Hohe der Stoffwechselsumme abhängt. Therapeutisch wird von dem Inkret der Schilddrüse in neuester Zeit wieder weitgehendst Gebrauch gemacht. Man wendet die Schilddrüsenmedikation bei jeder Art von Ictus an. Aus den vorhergehenden Besprechungen (§ 29) ist ohne weiteres zu ersahen, daß das Thyreoidin in jedem Falle die Brennvorgänge in die Höhe treibt. Man war eine Zeitlang mit der Thyreoidinmedikation besonders angstlich geworden, da man

helfen ist. Am besten wird die Thyreoidintherapie zunächst 10—14 Tage unter klinischer Kontrolle durchgeführt, dann erst dem Patienten selbst mit genauen Vorschriften das Thyreoidin in die Hand gegeben. Man fängt am besten 3 Tage lang mit 2×0.1 an, steigert 3 Tage auf 3×0.1 , 3 Tage auf 3×0.2 , 3 Tage auf 3×0.3 , um dann absteigend wieder auf 3×0.1 zurückzugehen. Man kann auch in aufsteigender Linie auf einer Dosis so lange bleiben, als gerade noch eine Abmagerung erzielt wird, und schreitet erst dann zu der nächst höheren Dosis vor, wenn Gewichtsstillstand erreicht ist. Über 3×0.3 Thyreoidin pro Tag soll man nicht hinausgehen. Die Wirkung des Thyreoidins setzt in der Regel erst nach 3—4 Tagen ein und hält noch einige Tage nach Absetzung der Medikation vor. Eine Thyreoidinkur soll nicht länger als 4—6 Wochen währen.

Die Fettsucht

kleine Gaben von Thyreoidin etwa 2—3mal 0.1 taglich kann man nach thyreoidinfreien Zwischenmonaten immer wieder einstreuen. Es ist im wesentlichen gleichgultig welches Schilddrusenpraparat gereicht wird. Man muß nur darauf achten daß die Praparate nicht lange gelagert und mogehst frisch bereitet sind. Uns hat sich am besten das Thyreoidin Merck bewahrt das wir in Dosen von 0.1 in der angegebenen Weise verwenden. Das kristallisierte Thyroxin welches gegenwartig von Hoffmann La Roche und auch von Schering in den Handel gebracht wird ist nach dem Verfahren von Harington und Barger synthetisch dargestellt. 1 mg synthetisches Thyroxin entspricht 0.2 g Thyreoidin. Nach unseren Erfahrungen ist fur Entfettungskuren vorlaufig noch dem Thyreoidin Merck welches die gesamten Inkrete der Schilddruse enthalt der Vorzug zu geben.

Die Gewichtsabnahme die man mit Schilddrusenpraparaten erzielt ist nur zum Teil durch Erhohung der Brennprozesse verursacht. Sie vollzieht sich zu einem nicht unwesentlichen Teil durch Wasserabgabe. Das Thyreoidin und auch sein kristallinierter wirksamer Korper das Thyroxin wirken auf den Wasserverwechsel zwischen Blut und Geweben ein (s. S. 620). Jedes Fettgewebe aber ganz besonders das Fettgewebe bei thyreogenen Storungen (Myxodem) retiniert Wasser so daß der rasch eintretende Gewichtsverlust nach Thyreoidin gabe zunächst auf Konto der Wasserabgabe zustande kommt. Diese Entwässerung kann man durch Flussigkeitsbeschränkung bei gleichzeitiger hochsalzreicher Kost noch wesentlich steigern.

Au dieser Stelle sei auch derjenigen Medikamente gedacht die durch Wasserentziehung bei Fettleibigen einen Gewichtsverlust hervorrufen. Es sind dies die Quecksilberpraparate von denen die organischen Quecksilberpraparate das Novaurool Saltyrgan den Vorzug verdienen. Voraussetzung fur die Anwendung von Hg-Praparaten ist die Intaktheit der Niere.

Besonders bei der regionären Fettsucht bei der die Wasserretention im Vordergrund steht ist es zweckmäßig ein bis hochstens zweimal die Woche eine intramuskuläre Injektion von Saltyrgan empfunden bei der Saltyrganmedikation Schwache nehmen. Manche Patienten empfinden am Platze.

Früher hat man das Jod in Form von Jodkali als Abmagerungsmittel gegeben. Es kann nicht genug vor dieser Therapie gewarnt werden. Man hat geglaubt daß auch beim Thyreoidin nur der Jodgehalt das Wirksame ware. Dem ist aber nicht so. Jod allein wirkt auf die Schilddruse direkt auf die Stoffausschüttung von Thyreoidin während das Thyreoidin kann eine plötzliche Überfunktion der Schilddruse ausgelöst werden die man auch durch Absetzen der Jodmedikation nicht meistern kann. Beim Thyreoidin hort die Wirkung mit Absetzen des Praparates auf. Ein momentane kurze Überdosierung kann bei stündiger Beobachtung keinen dauernden Schaden stiften. Nach den theoretischen Erwagungen mußte es zweckmäßig sein die Medikation von Thyreoidin mit der Medikation von Hypophysen und Geschlechtsdrüsen substanz zu verbinden. Nach unseren Erfahrungen hat ein Erfolg erzielt worden. Eine Kombination von Thyreoidin mit diesen Praparaten hat ihre Wirkung lediglich dem Thyreoidin zu verdanken. Dies gilt auch für die bereits in fertigen Tabletten in den Handel gebrachten Kombinationspraparaten L-polymin und Inkretan. Die Wirkung dieser Praparate geht auf das in diesen Praparaten vorhandene Thyreoidin zurück. Will man eine Kombination geben so halte ich es für zweckmäßiger die Kombination selbst zu dosieren als man

dann wenigstens mit Sicherheit weiß, wieviel von den einzelnen Inkreten in der Kombination vorhanden ist und besonders mit Sicherheit feststellen kann, wie viel Thyreoidin man tatsächlich gibt

um sie dann wieder nach dieser Pause in gleicher Weise aufzunehmen. Drei bis vier zehntägige Serien von Präphysonenspritzungen mit zehntägigen dazwischen geschalteten Pausen sind kombiniert mit einer während der ganzen Dauer währenden Thyreoidingabe bei jugendlichen Fettleibigen zu empfehlen. Es gelingt manchmal durch diese Maßnahme die Geschlechtsentwicklung zu beschleunigen und auch dadurch den Fettansatz einzulammern. Von Präphyson haben wir aber nur Erfolge gesehen bei jugendlichen Individuen, bei welchen die Geschlechtsreife nur mangelhaft eingesetzt hat. Bei regressiven Veränderungen an den Geschlechtsdrüsen (Klimakterium praecox) haben wir nur ausnahmsweise durch die kombinierte Behandlung die Funktion der Geschlechtsdrüsen zu heben vermocht. Was den Lebenswandel betrifft, so ist es notwendig, daß der Patient während der Behandlung in der gewohnten Weise zu leben und sich zu betätigen, so daß er die Behandlung halten kann.

Zusammenfassend ist über die Therapie der Fettleibigkeit festzuhalten, daß die Grundlage jeder Entfettungskur die calorienarme diätetische Behandlung mit gleichzeitiger körperlicher Arbeit sein muß. Die Inkretbehandlung mit Schilddrüsensubstanz und die kombinierte Inkretbehandlung sind in den entsprechenden Fällen immer mit der diätetischen Behandlung zu verbinden. Niemals wird man mit Inkretbehandlung allein einen nachhaltigen Erfolg erzielen.

C. Die Magersucht.

Über die klinischen Erscheinungen der Magersucht (endogene Magerkeit)

Bei der Besprechung der klinischen Symptomatologie der Fettleibigkeit haben wir unterschieden zwischen zwei Entstehungsformen. Bei der einen Art ist der Fettansatz nur durch ein Übermaß von Zufuhr hervorgerufen (exogene Form, Mastfetttsucht), bei den anderen Formen waren endogene Momente die Ursache der Fetthanhäufung. Beiden Formen ist gemeinsam, daß über den individuell verschiedenen Bedarf gegessen wurde. Das gleiche gilt auch für die Magerkeit. Auch hier kennen wir zwei Arten: die exogen und endogen bedingte Magerkeit, wobei beiden Formen gemeinsam ist, daß weniger Nahrung als dem Bedürfnis entspricht, zugeführt wird. Hier sollen nur diejenigen klinischen Bilder der Magersucht besprochen werden, welche durch endogene Momente hervorgerufen werden. Die große Gruppe der Magerkeit infolge von Unterernährung, die durch interkurrierende Infektionskrankheiten, Diabetes mellitus oder Carcinomkachexie hervorgerufen wird, sei hier nicht besprochen. Es sei hier nur auf die Ausführungen über Unterernährung (S. 23) verwiesen.

Eine endogen bedingte Magerkeit kann nach der Auffassung, welche wir über die Einwirkung der endokrinen Drüsen auf Grundumsatz und Nahrungsverwertung (spezifisch dynamische Wirkung) ausgeführt haben, dann zustande kommen, wenn der Grundumsatz durch eine übermäßige Produktion von Schild-

zwei Momente für die Art des sekundär entstehenden Zustandsbildes ausschlaggebend zu sein. Das erste Moment ist der Zustand der Knochen d. h. der Umstand ob die Kastration in die Zeit der offenen oder geschlossenen Epiphysenfuge fällt. Es scheint aber nicht daß ausschließlich für das Krankheitsbild der Zustand der Epiphysenfuge maßgebend ist da wir auch in jugendlichem Alter bei offenen Epiphysenfugen bei vorzeitigem Ausfall oder Ausbleiben der Genitalfunktion sowie auch unter Umständen nach partieller Kastration eine richtige genitale Mastfettsucht sich entwickeln sehen. Diese Tatsache kann nur dadurch erklärt werden, daß es sich nicht um ein Vorordnen auf den Ausfall der Genitalfunktion handelt, sondern daß es sich um eine Reaktion handelt, die sich einstellt, wenn die Genitalfunktion ausfällt. In allen Fällen kann der Hypophysenvorderlappen nicht mit einer sekundären Hypertrophie antworten, wahrscheinlich reagiert er auf die stärkere Inanspruchnahme so gar mit regressiven Veränderungen, so daß keine Störung des Längenwachstums aber eine mehr oder minder starke Fettsucht sich ausbildet.

Auf ein formatives Symptom des Fettschwundes, welches wir fast bei allen hypophysären und genital hypophysären Störungen gefunden haben, sei besonders hingewiesen. Wir finden bei diesen Kranken immer besonders in die Augen fallend den Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel. Fordert man den Kranken auf die Füße zu stehen, so entsteht an den Oberschenkeln ein deutlich langgestrecktes O, das nicht durch eine Verkrümmung der Knochen sondern durch eine bedingte ist. Die es Zeichen hat uns sehr oft auf der endogenen Magerkeit gewiesen (Gegensatz Fettwulste an der Innenseite der Oberschenkel).

In der Literatur bei hypophysären Störungen so

versucht unter dem Symmel
Falta nimmt an daß diese
Appetitstörung auch unabhängig von einer endokrinen Erkrankung besonders bei jugendlichen Individuen auftreten könne. Sicherlich gibt es Kranke bei denen die Anorexie psychisch bedingt ist ohne daß Zeichen einer endokrinen Störung vorliegen. Nach unseren Erfahrungen mochten wir aber glauben daß die Anorexie ein Teilsymptom der endogenen Magerkeit bei denjenigen Personen ist welche gleichzeitig an ihrem Körper formative Zeichen einer Funktionsstörung der endogenen Magerkeit aufweisen. (Mayer)

berechtigt erscheint die Appetitstörung als

Entkleidet man aber die Patienten so werden bei den meisten das
ung (übermäßige
chwund an der
daß es Krank
besteht

heitsfälle gibt bei denen im Sinne
In der Mehrzahl der Fälle dürfte a

langer
erkeit

seinen Höhepunkt erreicht

a. a. h.

Typus des Patienten und aus den gleichzeitig zutage tretenden begleitenden Symptomen möglich

Alle Stoffwechseldaten der hier aufgeführten Fälle stammen von E. Krauß aus meiner Klinik

Thyreogene
Magerkeit

1 Thyreogene Magerkeit Vorbus Basedow Hier finden wir Exophthalmus und die von Mobius und Stellwag beschriebenen Augensymptome Schweiß Tremor Heißhunger ständige Unruhe, leichte Temperaturerhöhung Struma meist flache harte Schilddrüse

Hypophysäre
Magerkeit
Hypophysäre
Magerkeit mit
Zeichen des
hypophysären
Hochwuchses

2 Hypophysäre Magerkeit a) Magerkeit mit Zeichen des hypophysären Hochwuchses Für diesen Typus ist charakteristisch große

Klafterbreite der Arme (die Spannweite der Arme ist normalerweise gleich Körperlänge) große Unterlänge (normal Verhältnis der Sitzhöhe [gemessen vom Scheitel bis zum Tuberculum] zur Körperlänge wie 1:1,9) meist mehr oder minder starker Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel im obersten Drittel so daß eine leichte O-Form der Oberschenkel entsteht die aber nicht durch eine Deformität der Oberschenkelknochen bedingt ist Sexualfunktion intakt Grundumsatz normal Spezifisch

Abb 29 und 30

Hypophysäre Magerkeit mit Hochwuchs 17-jähriger junger Mann In der zweiten Wachstumsperiode außerordentlich stark gewachsen große Klafterbreite große Unterlänge Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel sella turcica normal Größe 1,9 m Gewicht 67,5 kg (normaler) Umsatz 26 (ca) Steigerung gegen Standard Spezifisch dynamische Wirkung 3 %

Abb 31 und 32

Hypophysäre Magerkeit mit Hochwuchs

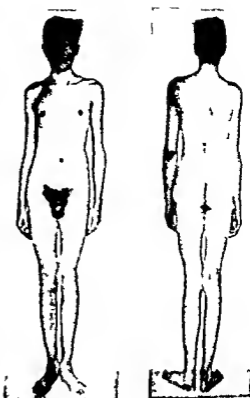


Abb 29

Abb 30

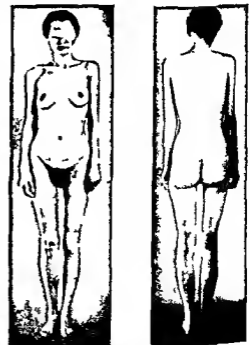


Abb 31

Abb 32

Die Magersucht

Tabelle 3 Magersuchten (nach Untersuchungen von E. Krauß)																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Alter (in Jahren)	Höhe (m)	Gewicht (kg)	Grundumsatz (kcal)	Abw. Lebens- gegen Standardwert		Zug. totale Flüssig- keiten		Durchschnittl. til Genitalmässen		Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung	Verbrauch Nahrung

dynamische Wirkung meist an
 der oberen Grenze der Norm
 Appetitstörung nicht vorhan-
 den oder nur angedeutet. Es
 können bei den Langenwachs-
 tumstörungen auch leichte
 akromegale Züge vorhanden
 sein. Dieser Typ dürfte im
 wesentlichen mit dem Stiller
 sehen Habitus identisch sein.

b) Magersucht mit
 genital hypophysären
 Zeichen. Bei diesen Kran-
 ken finden sich die Zeichen
 eines hypophysären Hoch-
 wuchses wie bei den vorigen
 oder es findet sich eine Dis-
 proportion der Unterlänge zur
 Oberlänge und eine überma-
 ßige Länge der Arme bei nor-
 maler Körpergröße.

Bei diesen Individuen
 handelt es sich um Kastrierte
 oder um Menschen mit hypo-
 plastischen Genitalen. Die
 sekundären Geschlechtsmerk-
 male (Sexualbeharrung) feh-
 len oder sind stark herabge-
 setzt. Die Haut ist vorzeitig
 welk. Faltung der Haut der
 Oberlippe zu beiden Seiten
 des Philtrums. Grundumsatz
 normal. Spezifisch dynamische
 Wirkung an der oberen Grenze
 der Norm.

Diesen Typus der genital
 hypophysären Magersucht mit
 Hochwuchs finden wir haupt-
 sächlich bei den Skopzen. Bei
 dieser Sekte werden die Man-
 ner nach der ersten Kohabi-
 tation kastriert. Je nach dem
 Alter in dem die Kastration
 erfolgt kommt eine Mager-
 keit mit Hochwuchs oder eine
 typische genitale Fettsucht
 zustande.

c) Atrophische Form
 der hypophysären Ma-
 gersucht. Mit der Beschrei-
 bung der hypophysären ha-
 chexie durch Simmonds.

Atrophie be-
 i dem d. Hypo-
 physären Ma-
 gersucht.

Magersucht u.
 genital hyp.
 physische
 Zeichen

sind eine Reihe von Fällen beobachtet und publiziert worden (Falta¹⁴¹, Zondek¹⁴², v. Monakow¹³², Bostrom¹⁴⁰, Schlagenhanfer¹⁴³). Bei der Autopsie fand man schwere Veränderungen des Hypophysenvorderlappens, die auf Embolien entzündliche Veränderungen (Tuberkulose Lues), Blutungen zurückzuführen waren. Der Befund Simmonds daß gleichlaufend mit der Verkümmern



Abb 33



Abb 34a

Abb 34b

Abb 33. Central hypophysäre Mangelkrankheit. Jünger Mann von 19 Jahren. Beide Hüften sehr klein. Penis hypoplastisch. Mager seit seiner Kindheit. Starke Disproportion. Länge nur Oberlänge. Große Kieferweite. Fettschwund an der Innenseite der Oberschenkel. Starke Appetitlosigkeit.

(Abb 33 und 34 II Medizinische Klinik München)

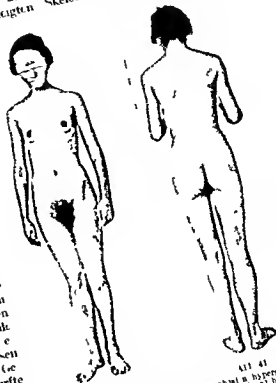
der Hypophyse eine Hypophyse aller endokrinen Organe und eine Atrophie

und Blutungen. Im Vordergrund des Bildes steht eine hochgradige Abmagerung, die alle Körperteile gleichmäßig betrifft und fast zur Skelettierung des Körpers führt. Die Haut ist greisenhaft gerunzelt, kachektisch und blaß. Die Haare fallen aus, die sekundäre Geschlechtsbehaarung verschwindet. Im Gesicht tritt eine flaumartige Behaarung auf. Die Zähne werden brüchig, nicht locker und brechen

5 Neurale Magerkeit Sehr starke Grade der Magerkeit werden bei nervösen Erkrankungen des zweiten motorischen Neurons. Sei es daß der Erkrankung durch eine neuritische Muskelatrophie zugrunde liegt oder daß die Erkrankung durch eine neuritische Muskelatrophie verursacht wird immer beobachtet man gleichzeitig mit der Atrophie des Muskels bei diesen Erkrankungen auch einen Schwund des zum atrophischen Muskel gehörigen Fettgewebes. Die auf den Schaustellungen gezeigten Skelettmenschen sind meistens kranke mit spinaler Muskelatrophie. Es scheint daß die Erkrankung der Vorderhornzelle und der peripheren Nervenzelle welche eine Muskelatrophie herbeiführen auch für den Schwund des Fettgewebes pathologisch mitbestimmend sind. Die Magerkeit bei spinaler Muskelatrophie und bei neuritischen Erkrankungen zeigt eindeutig daß für Fettansatz und für Fettschwund auch periphere Momente die im Nerven gelegen sind eine maßgebende Rolle spielen.

6 Lipodystrophia progressiva

Die Lipodystrophia progressiva ist eine Krankheit welche zuerst von A. Simons¹² beschrieben wurde. Die Krankheit wurde von manchen Autoren in Gegensatz zu den Lipomatosen gestellt (A. Sárkö). Das Gegenteil der Lipomatosen dürfte das weiter unten beschriebene Krankheitsbild der Lipatrophia circumscripta sein. Die Lipodystrophia progressiva Simons ist dadurch charakterisiert daß der Fettschwund ausschließlich das Gesicht, die Arme und den Oberkörper betrifft. Vom Becken nach abwärts ist der Fettansatz normal. In der Originalarbeit von Simons wird eine Krankheit beschrieben welche als besonders charakteristisch ein verstärkter Fettschwund des Gesichtes mit besonders starkem Hervortreten möchte ich die Skelettierung hervorheben. Es wurden Fälle von Simons beschrieben bei denen hypermetrische Lipodystrophie vorhanden waren. Auch bei dem von uns beobachteten Krankheitsfall bestand ein grobschlägiger Tremor der Hände. Die Lipodystrophia Simons scheint nur bei Frauen vorzukommen. Auf Injektionstherapie ist kein Fettsatz an den abgemagerten Teilen zu erzwingen. Eine eventuelle Gewichtszunahme betrifft nur die gesunden Körperteile. Die durch



Lipodystrophia progressiva (Simons)

Abb. 40. Man sieht mit entleertem Magen den Typ der Lipodystrophie progressiva. Die Abbildung zeigt den Körper der Patientin in der Normalform. Die Abbildung zeigt den Körper der Patientin in der Lipodystrophie progressiva. Die Abbildung zeigt den Körper der Patientin in der Lipodystrophie progressiva. Die Abbildung zeigt den Körper der Patientin in der Lipodystrophie progressiva.

Simons ausgeführte neurologische Untersuchung hat außer dem vollständigen Fettschwund keine neurologischen Veränderungen an den Nerven des Unterhautzellgewebes ergeben. Der Grundumsatz ist normal. Die Ätiologie dieser Krankheit ist bisher ungeklärt. Simons glaubt für den regionalen Fettschwund das Nervensystem verantwortlich machen und die Krankheit in die Gruppe der Trophoneurosen einreihen zu können. Die von A. Sarbó und an unserem Falle beobachteten hyperkinetischen Syndrome deuten auf eine Mitbeteiligung



Abb. 42



Abb. 43

Die Abbildung zeigt die Krankheit im unteren Teil der Haut. Die Haut ist dünn und hängt in tiefen Falten über der fettatrophischen Unterlage. Man kann sie wie eine Gummimembran abziehen. Der Kranke bleibt leicht mit diesen Hautfalten hängen, so daß die papierdünne, atrophische Haut leicht einreißt. Die Lipatrophie tritt besonders an den Stellen der Reibung der Kleidung ausgesetzt sind, am Kragenknöpfchen, an den unteren Enden der Schulterblätter, am Steiß und an den Gesäßfalten auf. In der

der Stammgingen hin. Es scheint aber fraglich, inwieweit diese Beobachtungen mit der Ätiologie der Lipodystrophie zusammenhängen.

Lipatrophia
circumscripta.

7 Lipatrophia circumscripta. Als Lipatrophia circumscripta mochten wir eine Krankheit bezeichnen, bei der man an umschriebenen Stellen der Körperhaut einen vollständigen Schwund des Fettgewebes findet. Diese Teile der Haut sind gegen die normalen umgebenden Hautteile deutlich abgesetzt. Die Haut hängt in tiefen Falten über der fettatrophischen Unterlage. Man kann sie wie eine Gummimembran abziehen. Der Kranke bleibt leicht mit diesen Hautfalten hängen, so daß die papierdünne, atrophische Haut leicht einreißt. Die Lipatrophie tritt besonders an den Stellen der Reibung der Kleidung ausgesetzt sind, am Kragenknöpfchen, an den unteren Enden der Schulterblätter, am Steiß und an den Gesäßfalten auf. In der

mit Fett. Es ist hier nicht der Platz, um Kostvorschriften ausführlich zu ertorn. Es seien nur die allgemeinen Gesichtspunkte angegeben und gesagt, daß das Wesentlichste die überreiche Zufuhr an Kohlenhydraten ist. Die Leber muß mit Glucogen ausgestopft werden, um eine Mast zu ermöglichen. Solange die Leber glucogenarm ist, wird Fett aus den Depots zur Leber abwandern. Die geeignetste Form der Kohlenhydratzufuhr ist der Haferbrei, der mit süßer Sahne angerührt ist (Porridge). Dieser Brei wird in möglichst großen Mengen zum Frühstück und zur Nachmittagszeit außerhalb der beiden Hauptmahlzeiten gegeben. An Stelle des Hafersahnebreies kann man Reis, Griesbreie geben, auch Kartoffelbrei und Mehlknödeln jeder Art mit reichlich Butter können zur Abwechslung gegeben werden. Milch allein, welche so oft als Mastmittel

Kohlenhydratmahlzeiten. Auf die gleichzeitige Zufuhr von frischen Gemüsen und Salaten ist wegen des Vitamingehaltes auch bei Mastkuren besonderer Wert zu legen.

Bei Basedow-Kranken ist die Diätetik die gleiche wie bei einer gewöhnlichen Mastkur. Auch hier soll man noch mehr als bei einer Mastkur darauf bedacht sein, die Eiweißmengen nicht allzu hoch zu setzen, da sonst der an und für sich hohe Umsatz noch weiter in die Höhe getrieben wird. Auch hier werden 2 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht genügen, um die Körpersubstanz vor Einsehrnelzung zu schützen.

Medikamente
bei Mastkuren

Die diätetischen Mastkuren hat man durch gleichzeitige Gaben von Arsen und Chinin zu unterstützen versucht. Das Chinin soll den Umsatz etwas dämpfen, das Arsen den Ansatz erleichtern. Pillen mit 0,1 Chinin muriat, Acid arsenicos und Strychnin sulfat je 0,0005 werden 2—3 mal täglich gegeben. Durch Bittermittel, Tinct chin compos oder etwas Wermut vor den Mahlzeiten kann der Appetit angeregt werden.

Insulinmastkur

Die gewöhnlichen Mastkuren sind durch die Angaben von Falta¹⁴, welcher die Applikation von Insulin mit gleichzeitiger, reichlicher Kohlenhydratzufuhr empfahl, um eine wertvolle Maßnahme bereichert worden. Wir haben bereits früher ausgeführt, daß reichliche Insulinproduktion des Pankreas bei reichlicher Kohlenhydratzufuhr die Leber mit Glucogen anfüllt und daß durch eine Fettleibigkeit herbeiführen kann. Dieser Gesichtspunkt gilt durch die künstliche Insulinzufuhr für die Praxis der Mastkuren. Zweifellos wird nach den Angaben der verschiedensten Autoren neben der Glucogenbildung durch das Insulin auch Wasser im Körper retiniert, doch sind die Gewichtszunahmen nach Insulinkuren so groß, daß sie nicht allein durch Wasserretention erklärt werden können. Die Gewichtszunahme verursacht. Bei der Einwirkung auf die Höhe dadurch die Möglichkeit der gesicht, daß die Gewichtszunahme zurückgeht, ist nicht zutreffend. Manchmal sieht man nach Absetzen des Insulins eine Gewichtsabnahme um einige Pfund (Wasser). Die Hauptmenge des angemasteten Gewichts bleibt nach unseren Erfahrungen bestehen. Besonders wertvoll ist es, daß die Patienten, welche unter Insulin gelernt haben, wieder eine große Nahrungsmenge zuzuführen auch nach dem Absetzen des Insulins ihren Appetit in den meisten Fällen behalten. Bei der Insulinmastkur gehen wir in der Regel so vor, daß wir dem Patienten eine ihrem Sollgewicht entsprechende Kost aufschreiben und zu dieser Kost noch zum Frühstück und zum

Literaturverzeichnis

Abendessen ein Porridge von 100—150 g Haferflocken geben Eine viertel Stunde nach der Haferflockenmahlzeit beginnen wir mit 2mal 10 Einheiten Insulin und steigern schon nach 2—3 Tagen auf 2mal 20 bis 2mal 30 Einheiten Kleine Mengen Insulin bei Mastkuren sind nicht zu empfehlen da sie nur geringen Effekt haben Auch bei 2mal 30 Einheiten Insulin sahen wir bei genügender Kohlenhydratzufuhr niemals einen hypoglycämischen Zustand Der Patient muß auf alle Fälle einige Zuckerstücken bereit halten um einem derartigen Hunger zu begegnen Sehr häufig tritt bei Insulinmastkuren nachts plötzlich Hungergefühl auf Es ist anzuraten daß immer auch zur Nachtzeit eine Kohlenhydratspeise bereitsteht, am besten in Gestalt von kaltem Reisbrei Auch bei Hyperthyreosen ist es uns gelungen gute Erfolge zu erzielen Jedoch haben wir bei Hyperthyreosen von den großen hinausgegangen Eine nicht kleine Zahl von kranken mit Überfunktion der Schilddrüse vertragen das Insulin nicht Es ist deshalb zuerst mit ganz kleinen Dosen die Verträglichkeit auszuprobieren

Literaturverzeichnis

- Zusammenfassende Darstellungen
Benedict F (Abiometric study of basal metabolism in man 1919 — Czerny A. u A Keller Des Kindes Ernährung Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie 1 S 314 Kap 13 S 807 2 Aufl Leipzig 1925 — Du Bois E F Basal metabolism in health and disease Philadelphia Lea & Febiger 1 Aufl 1924 2 Aufl 1927 — Endocrinology and metabolism 5 Bde Herausgegeben von L F Barker New York u London 1902—25 — Katta W Die Erkrankungen der Blutdrüsen Berlin 1928 — Grafe E Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen Erg Physiol 11 21 (1923) Monographie München J F Bergmann 1923 — Handbuch der Biochemie des Menschen u 125 (Lewy) S 279 (Aron u Graik) S 411 (Zuntz) S 248 (Tigerstedt) S 564 (Lehmann) S 31 (Kurtz) S 91 (Peritz) S 149 (Schade) S 183 (Bichter) S 256 (Morawitz u Nonnenbruch) S 636 (Caspary u Stilling) (G v Wendi) S 81 (Lewy) S 31 (Kurtz) S 91 (Peritz) S 149 (Schade) S 183 — Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie Herausgegeben von Bethe u Holm S 84 (Grafe) S 942 (Grafe) S 17 (Rubner) S 167 (Grossart) S 199 212 200 (Grafe) S 942 (Grafe) S 17 (Rubner) S 167 (Grossart) (Freund) Berlin Julius Springer 1924 — Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Herausgegeben von C v Noorden Berlin 1907 — Handreich Ergon Der Kraftwechsel des Kindes Wien 1927 — Krummacker O Das Gesetz der isodynamen Vertretung und des spezifisch dynamischen Wirkung Erg Physiol 27 188 (1929) — Lichtwitz L in Handbuch der inneren Medizin Herausgegeben von Bergmann u Stadelin 2 Aufl 4 I S 892 (Fettigkeit) S 942 (Littererernährung) Berlin 1926 — Lusk Graham The elements of the science of nutrition 4 Aufl Philadelphia u London Saunders 1923 A History of Metabolism New York Krigh The respiratory exchange of animals and man London Longmans Green & Co 1916 — Muller Frisch Stoffwechsel und Ernährung, alterer Kinder in Handbuch der Physiologie des Kindes 11 Stoffwechsel 1 3 Aufl Leipzig 1923 — Niemann A Der respiratorische Austausch im Stillen Erg inn Med 11 32 (1913) — Vorlesungen Rietschel II Stoffwechsel und Ernährung des Säuglings in Handbuch der Physiologie des Kindes 11 Stoffwechsel 1 3 Aufl Leipzig 1923 — Rubner M v Biologische Gesetze im Kindesalter Leipzig u Wien Deuticke 1902 — Paris Press Univ de France 1925 — Tigerstedt R u L Zuntz Le metabolisme de l'homme In Nagel Handbuch der Physiologie des Menschen 11 Stoffwechsel 1 3 Aufl Leipzig 1923 — Unter Fr Ernährung und Stoffwechsel In Hermann Handbuch der Physiologie 11 Stoffwechsel 1 3 Aufl Leipzig 1923 — Zundek II Die Erkrankungen der endokrinen Drüsen

Einzelarbeiten

- (I) *à l'air et*
 1862 —
 Die orga
 (4) Bidt
 (5) Voit
 (1866)
 Wärmeökonomie der Tiere Göttingen 1848 — (9) Meckh. *Z Biol* 15, 425 (1879) —
 (10) Hübner H. *Arch Physiol* 1888, 339 — (II) Pfaunder, M. *Z Kinderheilk*
 r. M. v. Sitzgsber bayer Akad
 1888, D. u. E. F. Du Bois *Proc*
ch int Med 15, 868 (1915) 17
 biometric study of basal meta
 — Abdruck der Tabellen s. auch
 e. E. Die pathologische Physio-

F H Lewy Ebenda 26, 95 (1922) — Dresel, K Ebenda 37, 373 (1923) —
 (133) Leschke, E. Kongr inn Med 1913, 1921, 140, 1922, 348, Dtsch med Wschr
 1920, 959, 996, Z klin Med 1919, 87 — Internationaler ärztlicher Fortbildungskurs
 Jena G Fischer 1928 — Leschke u Citron Z exper. Path 1913, 14 — Leschke u
 V Schönbauer Ebenda 19, 58 (1917) — (134) Loewy u Richter Arch Physiol 1899

41 (1920) —
 S 316 Jena
 Die Fettsucht
 (146) Pröhli
 Hypophyse

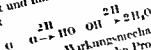
852, 1919, Nr
 Wien 1910, 2,
 — (155) Adc

bodies London 1855 — (159) Monakow, P v Schweiz Arch Nervenheilk 8, 289
 (1921) — (160) Bostroem, A Med Klin 1903, Nr 28 — (161) Schlagenhauer
 Virchows Arch 222, 249 (1916) — (162) Simons Z Neur 5, 29 (1911); 19, 377 (1913)

II. Oxydationen und Reduktionen im Organismus.

Die Pflanzen vermögen aus dem chemisch stabilen System von Kohlensäure und Wasser unter der Einwirkung von Licht Stoffe von erheblicher potentieller Energie zu erzeugen. Der tierische Organismus bezieht seine Energie aus der potentiellen Energie solcher hochmolekularer Stoffe in dem er sie wieder in Kohlensäure und Wasser zurückverwandelt. Das System der hochmolekularen Stoffe ist trotz ihrer großen potentiellen Energie chemisch sehr stabil. Diese Eigenschaft ist nötig, da sonst Energien frei würden, ohne daß sie für den Organismus erforderlich wären. Der molekulare Sauerstoff der Atmosphäre ist nicht in der Lage bei gewöhnlicher Temperatur mit Zucker Aminosäuren und Fettsäuren in Reaktion zu treten. Nur bei sehr hohen Temperaturen würde sich der innere Widerstand der Zellstoffwechsel im Organismus vollziehen, gegenwärtig überwinden lassen. Hier muß der innere Widerstand durch besonders sich bei niederen Temperaturen mit Sauerstoff entgegenstellen. Diese Funktionen der Reaktion dieser Substanzen mit Sauerstoff werden durch Katalysatoren und Fermente ausgelöst. Funktionen des Zellstoffwechsels werden durch Katalysatoren und Fermente ausgelöst.

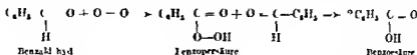
Schon seit langem beschäftigt die Forscher das Problem auf welche Weise der Sauerstoff im Organismus zur Reaktion gezwungen wird. Man nahm an, daß der gewöhnliche molekulare Sauerstoff erst in den atomaren Zustand gehen mußte, um reaktionsfähig zu sein. Man sprach auch von einem Sauerstoff der in statu nascendi die zelluläre Oxydation ermöglichte. Mit diesen Worten sind gewisse begriffliche Vorstellungen umschrieben, aber keine realen Definitionen gegeben. Nach unseren heutigen Vorstellungen ist es wohl am wahrscheinlichsten, daß der aktive Sauerstoff eine Wertigkeit d. h. seine elektrische Ladung verändert. Soweit dieser Vorgang fermentativer Natur ist, oder rein katalytisch angelassen wird, steht noch zur Diskussion. Die Frage nach dem chemischen Ablauf der vitalen Oxydation muß sich aufbauen auf Beobachtungen, die über die katalytische Beschleunigung chemischer Vorgänge außerhalb der Zelle gemacht worden sind. Das einfachste Beispiel dieser Art ist die Vereinigung von Wasserstoff und Sauerstoff zu Wasser. Die Verbrennung des Wasserstoffs zu Wasser verläuft mit einer unmeßbaren Geschwindigkeit. Durch fein verteiltes Platin vollzieht sich die Vereinigung rasch. Die frühere Ansicht, daß das Platin den Sauerstoff zu einem höheren Oxyd bündelt und so die Reaktion in eine reaktionsfähige Form bringt und ihn indirekt mit Sauerstoff zu einem Hydroperoxyd zusammentreten läßt:



Diese grundlegende Vorstellung des Wirkungsmechanismus eines anorganischen Katalysators ist richtunggebend für katalytische Prozesse im Tierleben geworden (s. später Wieland's Theorie)

Autoxydation

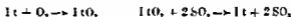
Wenn wir der historischen Entwicklung der Vorstellung der sog. Aktivierung des Sauerstoffs nachgehen, so müssen wir an erster Stelle die Namen Schönbein¹ und Engler² nennen, welche sich mit der Sauerstoffaktivierung durch Terpentinöl und mit der Autoxydation von Aldehyden befaßten. Als Beispiel sei die Autoxydation des Benzaldehyds formuliert:



Es handelt sich hierbei um eine Anlagerung von O_2 an eine $-\text{C}-\text{C}=\text{O}$ Bindung. Das entstehende organische Peroxyd vermag ein zweites Molekül Aldehyd in Benzoesäure überzuführen oder auch andere Oxydationen auszuführen. Im intermediären Stoffwechsel ist die Bildung derartiger Peroxyde durchaus möglich. Jedoch ist einzuwenden, daß sich das Substrat sehr bald in sich selbst erschöpfen würde.

Katalytische Oxydation

Man hat versucht, den vitalen Verbrennungsprozeß als Übertragungskatalyse gewisser Metalle und Metallsalze zu charakterisieren. Maßgebend für diese Vorstellung ist ein einfaches Beispiel aus der anorganischen Chemie, der Verlauf des Schwefelsäurekontaktprozesses, in dem Platin das Kontaktmetall ist:



Das Platin vereinigt sich mit Sauerstoff zu einem Oxyd. Das Platinoxid gibt seinen Sauerstoff auf die schweflige Säure ab, indem es die zu Schwefelsäure oxydiert und sich selbst wieder zum metallischen Katalysator regeneriert.

Die katalytische Wirkung von Platin beruht auf der Übertragung von Sauerstoff auf die zu oxydierende Substanz. In der Zelle werden unter denen Ferrihydroxyd oder seine Salze den gesamten aufgenommenen Sauerstoff in aktiver Form wieder abgeben, also zweiwertiges Eisen zu dreiwertigem überführen. Bisher ist es nicht gelungen, die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle nachzuahmen. Obwohl man annehmen kann, daß die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle durch die Übertragung von Sauerstoff auf die zu oxydierende Substanz bewirkt wird, so ist es doch nicht möglich, die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle nachzuahmen. Obwohl man annehmen kann, daß die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle durch die Übertragung von Sauerstoff auf die zu oxydierende Substanz bewirkt wird, so ist es doch nicht möglich, die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle nachzuahmen.

nicht mehr unter Sauerstoffabgabe in Ferrosalz übergeht. Warburg zeigte, daß es sich um eine Sauerstoffkatalyse durch Eisen handelt, wie sie in der Zelle eine Rolle spielen konnte. Erst dann sprechen wir von Bedingungen, gefunden werden, unter denen Ferrihydroxyd oder seine Salze den gesamten aufgenommenen Sauerstoff in aktiver Form wieder abgeben, also zweiwertiges Eisen zu dreiwertigem überführen. Bisher ist es nicht gelungen, die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle nachzuahmen. Obwohl man annehmen kann, daß die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle durch die Übertragung von Sauerstoff auf die zu oxydierende Substanz bewirkt wird, so ist es doch nicht möglich, die katalytische Wirkung von Platin in der Zelle nachzuahmen.

Warburgs Theorie

(Ferroxydsalzbildung) zum Stillstand. Dieser Versuch gibt neben anderen neuen Versuchen die Grundlagen ab für die Theorie der Oxydation, die O. Warburg für die tierische Oxydation aufstellte. Nach den Vorstellungen von Warburg werden die Substanzen in der Zelle verbrannt, nachdem sie durch Adsorption an der eisenhaltigen Gerüstsubstanz festgehalten und dort von dem am Eisen aktivierten Sauerstoff gleich wie durch ein Oxydationsmittel von hohem Potential verbrannt werden. Diese Gedankengänge Warburgs bauen sich auf folgende umfangreiche experimentelle Untersuchungen auf. Warburg⁷ konnte zeigen

Oxydationen und Redaktionen im Organismus

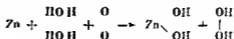
daß der Sitz der Atmung die feste Gerüstsubstanz der Zelle ist Nach der Zerstörung der formativen Gestalt der Zelle läßt sich diese feste Gerüstsubstanz ab zentrifugieren und ihre Atmung erweisen In Modellversuchen mit Tierkohle die sich an die Versuche von Freundlich⁸ anlehnen konnte Warburg⁹ die Atmung der Gerüstsubstanz reproduzieren An Tierkohle verbrannt werden an der wirksamen Gerüstsaure Wasser und Ammoniak verbrannt ebenfalls verbrannt werden In sehr schönen Versuchen konnte Warburg¹⁰ zeigen daß homologe Reihen von narkotisierenden Stoffen die Atmung der Gerüstsubstanz und die Atmung an der Tierkohle in gleicher Weise hemmen Nach Warburg wird können an die Versuche die wirksame Oberfläche durch das Narkotikum durch Verdrängung adsorption blockiert Die Stoffe die verbrannt werden so daß die Oxydations Reaktionstelle nicht hinkommen Das Narkotikum kann seinerseits wieder durch Verdrängung oder Elution beseitigt werden Ganz anders gestaltet sich die Atmung in Konzentrationen die bei 1000 bis 10000 liegen Sie ist also viel gehemmt um durch eine Verdrängung erklärt werden zu können Warburg¹¹ erklärt die Hemmung durch Blausäure durch eine chemische Veränderung der Eisenhaltigen Oberfläche (Eisenverbindung) Längere Einwirkung von Sauerstoff auf den cyanvergifteten Katalysator zeigte eine Erholung des Katalysators Die Vermutung daß die katalytische Wirkung der Kohle eine Funktion ihres Eisengehalts ist fand im Experiment keine Bestätigung Zuckerkohle tritt in kleinem Eisengehalt hat eine große Oxydationsgeschwindigkeit als Blausäure mit einem hundertmal größerem Eisengehalt Die Hemmung durch Blausäure ist an dem Zuckerkohlepräparat nicht ein Warburg¹² zieht den Schluß daß das Eisen das Substrat der Sauerstoffaktivierung ist

Wie Land⁴ macht folgende Einwände gegen die Warburgsche Theorie Die rein anorganisch katalytische Wirkung des Eisens die man aus den Reagenzglas Versuchen kennt bliebe weit hinter der katalytischen Wirkung zurück die Warburg für das Eisen in der Zelle annimmt Außer den bereits oben angeführten Substraten Terpentinol Linolensäure und Weinsäure konnten weder Traubenzucker noch Fettsäuren einer oxydativen Eisenkatalyse mit Erfolg unterworfen werden Andererseits sind aber gerade diejenigen Substanzen die im Warburgschen Modellversuch und im Reagenzglasversuch besonders leicht oxydiert werden wie Oxalsäure Ammoniumphosphat ganz besonders wichtig für die Wirkungen gegenüber besonderen Widerstandsfähigkeit des zu oxydierenden der Eisen und Wie Land⁴ bemerkt daß das anwinkende Moment bei den Oxydationen das besonders hinsichtlich der Konfiguration des zu oxydierenden Substrates zur Geltung kommt bei der Warburgschen Vorstellung der Wahl des Eisenkatalysators keine Berücksichtigung findet Die Zelle ist kein Ofen in dem alles willkürlich verbrannt wird Die bestehende Ähnlichkeit der Wirkung der antikatalytischen Eigenschaft der Blausäure an der einhaltigen Struktur der Blausäure mit der Wirkung am einhaltigen Tierkohlemolekül verleiht an Beweis substanz mit der Tatsache daß Blausäure auch die alkoholische Gärung (hier ist Kraft durch die Tatsache daß Blausäure die katalytische Zersetzung von Hydroperoxyd kein Eisen vorhanden) und an die katalytische Zersetzung von Hydroperoxyd durch Platin verringert Sogar Reaktionen werden schon durch Spuren von Blausäure gehemmt Wie Land glaubt daß wir bis heute keine durchgreifende Erklärung für die antikatalytische Wirkung der Blausäure können bis lediglich nur durch Die schonen Experimente von Warburg in der Zelle

eine adsorptive Eisenkatalyse an der Gerüstsubstanz sich vollziehen und ganz der Einwirkung von Fermenten entraten könnten

Wielands
Theorie der
Oxydation

Wieland knüpft in seinen Betrachtungen über den Mechanismus der vitalen Oxydation an die Vorstellungen an, die erstmals von Hoppe-Seyler konzipiert und von Moritz Traube klarer definiert wurden. Hoppe-Seyler¹³ meinte, daß analog wie beim Faulnisprozeß die Aktivierung des Sauerstoffs durch primär gebildeten Wasserstoff geschehe. Moritz Traube¹⁴ konnte zeigen, daß der aktive Sauerstoff nichts anderes als das als Zwischenprodukt auftretende Hydroperoxyd ist. Das Elementarbeispiel für diese Erkenntnis war die Autoxydation von Zink bei Gegenwart von Wasser:



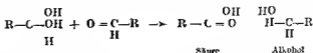
Derartige Reaktionen werden gekoppelte Reaktionen genannt. Der elementare

tonung zu binden vermag als sog. Wasserstoffacceptor leisten.

Batelli und Stern¹⁵ die Mechanismus der Oxydation in Vorstellungen, indem sie die Oxydation betrachten. Aber erst Wieland¹⁶ hat in systematischer Weise zu zeigen versucht, daß das eigentliche Oxydationsmittel die Hydroxylgruppe des Wassers ist und daß nur ein geeigneter Acceptor für das restierende Wasserstoffion des Wassers vorhanden sein muß, um die Hydroxylgruppe für den Oxydationsvorgang frei zu machen. Wielands Theorie erfordert aber nicht nur einen Wasserstoffacceptor sondern als erstes ein Ferment, das durch auswählende Fermentwirkung Wasserstoff im Reaktionsobjekt reaktionsfähig und zur Übertragung auf molekularen Sauerstoff geeignet macht. Die Wielandsche Theorie setzt also einen auswählenden Fermentmechanismus (Dehydrase) und einen Wasserstoffacceptor voraus.

Als Stütze dieser Auffassung führt Wieland folgende biologische Beobachtungen auf. Bei der Essigsäuregärung laßt sich unter Abschluß von Sauerstoff Chinon oder Methylblau als Wasserstoffacceptor verwenden¹⁷. Es entsteht die der gebildeten Essigsäure äquivalente Menge Hydrochinon bzw. Leukomethylblau. Auch Traubenzucker kann unter ähnlichen Bedingungen mit Chinon oder Methylblau zu Kohlensäure dehydriert werden. Das von Schardinger¹⁸ -säure bei versuch durfte

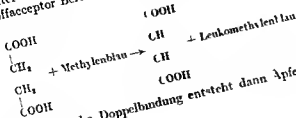
der Dehydrierungsmechanismus (Enzym) und Wasserstoffacceptor den Reaktionsverlauf erklären. Überläßt man dem Aldehyd allein dem Einfluß des Milchenzyms, so entsteht der entsprechende Alkohol und die entsprechende Säure (Cannizzarosche Reaktion), wobei der Aldehyd selbst als Wasserstoffacceptor auftritt:



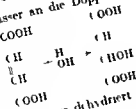
Diese Reaktion dürfte, wie besonders Parnas¹⁹ gezeigt hat, im Muskel eine Rolle spielen. Als besonders schönes Beispiel der Dehydrierung gesättigter Kohlenstoffverbindungen sind die Experimente von Thunberg zu nennen.

Oxydationen und Reduktionen im Organismus

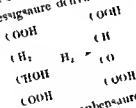
Thunberg²¹ konnte unter Sauerstoffabschluß aber bei Gegenwart von Methyleneblau als Wasserstoffacceptor Bernsteinsäure im Muskelgewebe zur Fumarsäure dehydrieren



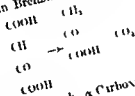
Durch Addition von Wasser an die Doppelbindung entsteht dann Äpfelsäure



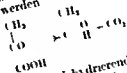
Äpfelsäure wird wiederum zur Oxaloesigsäure dehydriert wird



Oxaloesigsäure zerfällt in Brenztraubensäure und Kohlensäure



Brenztraubensäure kann durch α -Carboxylasewirkung zu Kohlensäure und Acetaldehyd abgebaut werden

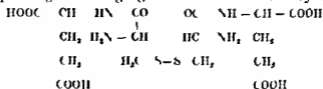


Könnte man zeigen, daß durch das dehydrierende Ferment eine Auswahl stattfindet, können wir dann erblicken, daß von den beiden optisch aktiven Weinsäuren nur die linksdrehende Weinsäure auf die skizzierte Weise dehydriert werden kann. Ferner kann Meyerhof²² zeigen, daß die Atmungskurven der Zellen in Gegenwart von Sauerstoff parallel mit den Atmungskurven in Methyleneblau gehen. Auch die Hemmung durch verschiedene Drogen zeigt eine Parallelität in den beiden Kurven. Lipschitz²³ ersetzte die Methyleneblau durch m-Dinitrobenzol und sah, daß dieser Wasserstoffacceptor durch Aufnahme von 4 H-Atomen in Nitrophenylhydroxylamin übergeht



Die von Lipschitz²³ festgestellte Tatsache, daß die Oxydation der Aminosäuren als Stoffabschluß als von Waterman²⁴ nachgewiesene Bedeutung der Atmung nach den Untersuchungen von Hopkins

gruppe des Cystins eine besondere Rolle als Wasserstoffacceptor zuzukommen. Die Disulfidbindung $-S-S-$ geht in $-SHHS-$ über. Hopkins konnte zeigen, daß der reduzierende Stoff, welcher sich durch die charakteristische Gruppenreaktion der Mercaptane mit Nitroprussidnatrium zu erkennen gibt, aus einer peptidartigen Vereinigung der Glutaminsäure mit Cystin besteht:



Dieses Peptid, das Hopkins Glutathion nannte, konnte in jedem zellhaltigen Material in Hefe im Muskelgewebe nachgewiesen werden. Das Glutathion spielt sicher bei der Dehydrierung eine wesentliche Rolle. Jedoch ist seine Anwesenheit für einen Dehydrierungsprozeß in der Zelle nicht unbedingt erforderlich. Bei den oben angeführten Untersuchungen von Thunberg²⁵ (Dehydrierung der Bernsteinsäure) wurde die Abwesenheit des Glutathions in dem Untersuchungssubstrat festgestellt. Die Theorie der Dehydrierung schließt einen Oxydations- und Reduktionsprozeß korrelativ zusammen. Von diesem Gesichtspunkt aus verläuft die Oxydation durch gleichzeitigen Wasserstoffentzug. Nach Wieland sind deshalb die Bezeichnungen Oxydase und Reductase mit seinen dehydrierenden Fermenten identisch.

Im Gewebe
nicht wieder
Der zweite
ist die Tat

sache, daß auch Hydroperoxyd, das nach dem Schema der Dehydrierung entstehen muß als Stoffwechselprodukt der Zelle, bisher nicht nachgewiesen ist. Wir wissen aber, daß alle Zellen die Atmung die Fähigkeit besitzen, Hydroperoxyd mit großer Geschwindigkeit in Sauerstoff und Wasser zu zerlegen. Derartige Fermente, die Hydroperoxyd zerlegen und die bei anaeroben Organismen nicht gefunden werden, heißt man Katalasen. Die Katalasen schützen die Zelle vor einer übermäßigen Ansammlung von Hydroperoxyd und machen gleichzeitig aus dem zur Oxydation nicht benötigten Peroxyd wieder molekularen Sauerstoff frei, der von neuem als Wasserstoffacceptor dienen kann. So fügt sich nach Wieland die Anwesenheit von Katalasen in den Zellen zwanglos in den Wielandschen Vorstellungskreis. Für die gekoppelten Oxydo-Reduktionsvorgänge in den Zellen sind somit nach Wieland ein Wasserstoffacceptor und zwei Fermente, Dehydrogenase und Katalase, nötig.

Neben den Katalasen kommen noch andere spezifische Oxydationsfermente in den Zellen vor. Hier sind die von Bach²⁶ studierten Peroxydasen, die hauptsächlich in Pflanzenzellen gefunden wurden, zu nennen. Sie beschleunigen die Oxydation mehrwertiger Phenole. In neuerer Zeit haben Willstätter und Pollinger²⁷ Einheiten für die Peroxydasebestimmungen angegeben. Als spezifische oxydierende Fermente sind noch die Tyrosinase und die Purinoxidasen zu nennen.

Der oxydative Abbau der Nahrungsstoffe verläuft nach den vorgetragenen Anschauungen der verschiedenen Autoren sicherlich nicht nur auf einem Wege.

Zweifellos verfügt der Organismus über eine Reihe von Wegen um durch Oxydation sich die potentielle Energie der Nahrungsstoffe für den Kraftwechsel nutzbar zu machen. Die Metallkatalyse im Sinne Warburgs der Dehydrierungsmechanismus wie ihn Wieland postuliert und auch die Wirkung von speziellen Oxydationsfermenten können Wege sein die gleichzeitig und unabhängig von einander für den oxydativen Abbau der Nahrungssubstanz in der Zelle in Frage kommen. Sicherlich ist der oxydative Abbau ein Stufenreaktion die durch die Wirkung auswählender Fermente gebahnt wird.

Für die pathologischen Erscheinungen des Zellstoffwechsels ist zu sagen daß wir bis heute keine Krankheitsgruppe kennen die durch eine krankhafte Abartung der Oxydationsenergie hervorgerufen wäre. Eine derartige Abartung der Oxydationsenergie wäre in dem von den Franzosen geprägten Begriffe Patensiment de la nutrition gegeben worunter sich die französischen Autoren eine verringerte Fähigkeit die Nahrung oxydativ abzubauen vorstellen. Aus den tatsächlichen Befunden und den experimentellen Überlegungen der verschiedenen Forscher die in diesem Kapitel zusammengetragen sind ist diese Hypothese des Vorhandenseins einer konstitutionell bedingten Oxydationsminderung als Krankheitsursache unwahrscheinlich.

Literaturverzeichnis

- Zusammenfassende Darstellungen
 Batelli u Stern *Erz. Physik* 10, 31 (1910) Daku H D Oxydationsanal.
 Reductions in animal body. Land n. Lohmann *Green & C.* 13, 1 2. Ausg. 1912 —
 Engler u Weisberg, kritische Studien über die Verringerung der Aut. oxydation Braun
 schweig 1904 — Gottschalk A n Oppenheimer *Handb. der Biochemie* 2. Aufl.
 2 S. 535 1925 — Lipschütz W *Erz. Physik* 10, 31 1910 Wieland H *Erz. Physik*
 20 477 (1922) — Mechanismus der Oxydation und Reduktion in der lebenden Substanz
 In Oppenheimer *Handb. der Biochemie* 2. Aufl. 2 S. 2 1925

Einzeldarstellungen

- (1) Schönbein Chr. *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (2) Engler u Weisberg
 berg, s. zusammenfassend *Darstellungen* (3) Man h t W Zusammenfassend
 470 (1901) *Erz. Physik* 10, 31 1910 (4) Wieland H s. zusammenfassend
 Darstellungen (5) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (6) Warburg O
Erz. Physik 14, 2 3 (1914) (7) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 7 *Elektrochemie* 28, 70 (1922) (8) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (9) Freundlich H *Elektrochemie* 28, 70 (1922) (10) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 Arch. 15, 27 (1914) (11) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 u. Wiesel *Pflügers Arch.* 144, 4 (1913) (12) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (1923) — (13) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (14) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
Handb. der Biochemie 1. Aufl. *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (15) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 6, 1 1912 (1912) 18, 1877 (1912) (16) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (17) Wieland H *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (18) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 dinger / *Unters. Nahrungsmit.* / *physik. Chem.* 70, 31 (1909) (19) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (19) Bredig G. u. Sommer *physik. Chem.* 70, 31 (1909) (20) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
Biochem. Z. 28, 274 (1910) (21) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (22) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 40, 1 (1920) (23) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (24) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (25) Lipschütz W *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (26) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
Pflügers Arch. 191, 1 33 (1921) (27) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (28) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (1911) — (29) Waterman *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (30) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
Erz. Physik 10, 31 (1910) (31) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (32) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 15, 7 (1912) — Dix n M u H *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (33) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (34) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (35) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (36) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (37) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (38) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (39) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (40) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (41) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (42) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (43) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (44) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (45) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (46) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (47) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (48) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (49) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (50) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (51) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (52) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (53) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (54) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (55) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (56) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (57) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (58) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (59) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (60) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (61) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (62) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (63) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (64) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (65) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (66) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (67) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (68) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (69) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (70) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (71) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (72) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (73) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (74) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (75) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (76) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (77) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (78) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (79) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (80) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (81) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (82) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (83) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (84) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (85) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (86) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (87) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (88) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (89) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (90) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (91) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (92) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (93) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (94) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (95) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (96) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (97) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (98) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910) (99) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)
 (100) Warburg O *Erz. Physik* 10, 31 (1910)

III. Der Eiweißstoffwechsel.

A. Chemie und Physiologie der Eiweißkörper.

Die stoffliche
Bedeutung des
Eiweißes

Die Darstellung des Gesamtstoffwechsels in dem vorhergehenden Abschnitt ging rein von energetischen und dynamischen Gesichtspunkten aus. Ihr hat nunmehr die stoffliche Betrachtungsweise zu folgen. Was man unter stofflicher Betrachtung des Stoffwechsels versteht, tritt in folgender Überlegung zutage. Es ist richtig, daß nach dem Rubnerschen Isodynamengesetz Eiweiß, Kohlenhydrat und Fett sich wechselseitig nach ihrem Brennwert vertreten können. Es ist aber einseitig in bezug auf die Art des Brennmaterials. Es kommt eben nicht nur Eiweiß, sondern auch Kohlenhydrate und Fett als Brennmaterial an. Es muß auch Brennstoffe vorhanden sein. Mit anderen Worten: in jedem dieser Brennstoffe sind gewisse Bruchstücke vorhanden, die der Organismus nicht wechselseitig bilden kann und auf deren Zufuhr er aus stofflichen Gründen angewiesen ist. Am deutlichsten tritt uns der stoffliche Mindestbedarf beim Eiweiß entgegen. Diesen Stoffwechsel im engeren Sinne kann man nur dann vom Aufbau der im Organismus zum Auf- und Abbruch kennt und ihr Schicksal von der Aufnahme.

In dieser Betrachtungsweise soll zunächst der Stoffwechsel der Eiweißkörper, der Proteine, abgehandelt werden. Wenn ich an die Spitze der Darstellung des Stoffwechsels der Eiweißkörper den strukturellen Aufbau des Eiweißmoleküls und die einzelnen Bruchstücke des Eiweißmoleküls bespreche, so greife ich durch diese Art der Darstellung der geschichtlichen Entwicklung der Proteinforschung vor, indem ich die letzten Forschungsergebnisse an den Anfang stelle. Aber es scheint mir, daß dadurch dies überaus schwierige Gebiet verständlicher und zugleich bei dem Leser das Interesse für das Studium der Chemie der Lebensvorgänge gesteigert wird. Es gibt nichts Faszinierenderes als gerade das Gebiet der Eiweißforschung, bei dem allmählich ein Schleier nach dem anderen weicht und

Durch die genialen Arbeiten F. Fischers¹ wissen wir, daß das Proteinmolekül sich aus Aminosäuren aufbaut. W. H. Wollaston² hat als erster (1810) aus Blasensteinen Cystin isoliert. Braconnot³ hat durch Kochen von Leim mit Säuren Glykokoll dargestellt. Diesen Entdeckungen folgten eine Reihe anderer Aminosäuren. Es ist aber F. Fischers Verdienst, ihren Zusammenhang mit den Proteinen geklärt zu haben. Schützenberger⁴ spaltete die verschiedensten Proteine mit Säuren auf. Die Proteine zerfallen dann unter Wasser

Der Eiweißstoffwechsel Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

aufnahme in Aminosäuren (daher der Name Hydrolyse für diesen Spaltungs-
vorgang). Durch Veresterung dieses Hydrolysenmischungs gelang es F. Fischer
die einzelnen Ester durch ihre verschiedene Wasserlöslichkeit zu trennen. Die
gleiche Aufspaltung wie durch Säuren im Reagenzglas erleidet das Eiweiß
molekül auch durch die Fermente der Verdauung (Trypsin, Pepsin). Es ent-
stehen hier wie dort Aminosäuren.

Unter Aminosäuren verstehen wir Fettsäuren bei denen ein oder mehrere
am Kohlenstoff gebundene Wasserstoffatome durch die Aminogruppe NH_2
ersetzt sind. Je nach der Stellung der Aminogruppe zum endständigen Carboxyl-
unterscheidet man α , β , γ usw. Aminosäuren.



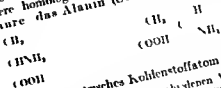
Im Eiweißmolekül sind die Monoaminosäuren alle α Aminosäuren, die spaltende
Aminosäuren haben daher für den Eiweißstoffwechsel eine überragende Be-
deutung.

Die einfachste Aminosäure dieser Reihe ist das Glykokoll, die α Amino-
essigsäure.



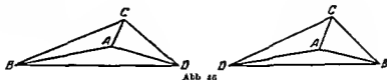
Das Glykokoll nimmt unter den Aminosäuren eine Sonderstellung ein. Es
ist nicht in allen Proteinen z. B. im Casein der Milch nicht enthalten. Es ist die
einzige Aminosäure, welche nicht optisch aktiv ist. Die Bedeutung des Glyko-
kolls für den intermediären Stoffwechsel liegt in der Möglichkeit, daß diese
Aminosäure mit anderen organischen Carbonsäuren leicht Verbindungen ein-
gehen kann. Der Organismus benutzt diese Eigenschaft des Glykokolls, um es
mit differenten körperfremden Substanzen zu paaren und dadurch eine entgiftende
Wirkung zu erzielen. Der Typus einer derartigen Verbindung ist das Benzoyl-
glykokoll, die Hippursäure.

Die nächst höhere homologe Säure ist die wichtigste Aminosäure, die
minopropionsäure, das Alanin (Schützenberger und Strecker).



Das Alanin hat ein asymmetrisches Kohlenstoffatom und ist optisch aktiv.
Ist ein Kohlenstoffatom mit vier unter sich verschiedenen Atomen oder Atomgruppen
verbunden, so wird es als chiral Kohlenstoffatom bezeichnet. In einem
asymmetrischen Kohlenstoffatom ist nur eine Konstitutionell bezeichnet. Eine Isomerie auf
Grund verschiedener Struktur ist nicht denkbar. Dann gibt es bei Körpern mit gleicher
chemischer Struktur bei Verschiedenheit eines asymmetrischen
Kohlenstoffatoms zwei verschiedene Isomere. Die Verschiedenheit muß in der
räumlichen Anordnung der Substituenten liegen. Stellt man sich nach dem Vorschlag von
van't Hoff* dar, so mit vier verschiedenen Substituenten versehen Kohlenstoffatom
unter dem Bilde von Tetraedern vor, in deren Mittelpunkt sich das Kohlenstoffatom befindet.

und projiziert diese Tetraeder auf die Ebene des Papiers, so erhält man folgende zwei Konfigurationen



ord We abhängt, so muß der numerische Vorzeichen aber entgegengesetzt sein. Dies ist in der Tat zu sehen, wenn man chemischen Körper mit einem asymmetrischen Kohlenstoff sind optisch aktiv, d. h. sie drehen die Ebene des polarisierten Lichtes. Hier durch erklärt sich in einleuchtender Weise die Existenz zweier Stereoisomeren. Das eine Isomere ist linksdrehend, das andere rechtsdrehend.

so besitzt nicht nur chemische, sondern auch biologische Eigenschaften. Die Hefe z. B. verwandelt das eine Isomere in das andere, während das andere Isomere nicht verwandelt wird. Die Hefe z. B. verwandelt das eine Isomere in das andere, während das andere Isomere nicht verwandelt wird. Die Hefe z. B. verwandelt das eine Isomere in das andere, während das andere Isomere nicht verwandelt wird.

Vom Alanin lassen sich fast alle im Proteinmolekül vorgebildeten Aminosäuren ableiten, indem man am β Kohlenstoffatom an Stelle eines H Atoms eine bestimmte Gruppe eintreten läßt. Wir werden im folgenden die einzelnen Aminosäuren als Substituenten des Alanins charakterisieren.

Ersetzt man ein H-Atom im Alanin durch eine Hydroxylgruppe, so erhält man das Serin, α -Amino β Oxypropionsäure



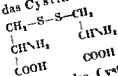
Das Serin wurde von Cramer⁷ zuerst aus Seidenleim dargestellt. Das natürliche Serin ist linksdrehend. Bei der Hydrolyse findet wie bei allen Aminosäuren Racemisierung statt.

Denkt man sich die Hydroxylgruppe des Serins durch die Merkaptylgruppe —SH ersetzt, so entsteht die α -Amino β -Thiopropionsäure, das Cystein



Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Das Cystein geht leicht über in das Cystin



Als Eiweißspaltprodukt ist bisher nur das Cystin aufgefunden worden. Es bedingt den Schwefelgehalt der Eiweißkörper. Nach den Untersuchungen von Hopkins* hat das Cystin in Gestalt eines Peptides mit Glutaminsäure (Glutathion) für die Oxydationsvorgänge im Organismus große Bedeutung (s. S. 76). Auf das Cystin wird später ausführlich zurückzukommen sein, da es bei einer Erkrankung des intermediären Eiweißabbaues unverändert ausgeschieden wird (s. S. 111). Es ist leicht an seiner hexagonalen Kristallform zu erkennen. Aus dem Urin wird es durch ammoniakalische Bleisuglösung ausgefällt. Vom Alanin lassen sich vier weitere aliphatische Aminosäuren ableiten: das Valin und die drei strukturierten Leucine. Das Valin ist die α -Aminoisovaleriansäure (β -Dimethylalanin). Das Valin wurde entdeckt von v. Gorup Besanez.



Das Leucin, die α -Aminocapronsäure (β -Isopropylalanin)



wurde von Proust¹⁰ entdeckt. Braconnot¹¹ gab der Substanz den Namen (Leuco = weiß). Das isomere Leucin oder Isoleucin (β -Methylthylalanin)

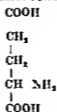


wurde von I. Ehrlich¹² in der Melassechleimpe entdeckt und der Zusammenhang mit Gärungsamylalkohol nachgewiesen. In neuester Zeit wurde ein Leucin von Abderhalden und Weiss¹³ aus den Eiweißstoffen der Nervenzellen erhalten, das sich von der normalen geradlinigen Capronsäure ableitet. Es wird Norleucin (Propylalanin) genannt. Die bisher besprochenen Aminosäuren sind Monocarbonsäuren. Als Eiweißspaltprodukte sind auch zwei Aminocarbonsäuren bekannt. Es sind die Asparaginsäure (α -Aminobrenztraubensäure) und die Glutaminsäure. Die Asparaginsäure wurde von Plisson¹⁴ erstmals aus dem Asparagin, das aus Spargeln

gewonnen wurde, dargestellt In tierischen Eiweißkörpern wurde sie zuerst von Ritthausen und Kreisaler¹⁵ und Hlaawetz¹⁶ nachgewiesen

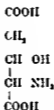


Die Glutaminsäure wurde zuerst von Ritthausen¹⁷ aus dem Eiweißol



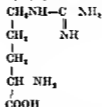
Aus der Glutaminsäure entsteht beim Erhitzen unter Wasseraustritt Pyrrolidencarbonsäure, bei stärkerem Erhitzen entsteht Pyrrol Eine besondere Bedeutung hat die Glutaminsäure in ihrer Peptidverbindung mit dem Cystin als Oxydationsferment erhalten

Die β Oxyglutaminsäure wurde als Eiweißbaustein erstmals von Dakin¹⁸ gefunden



Als Eiweißbausteine kennen wir auch Aminosäuren mit zwei Aminogruppen und einer Carboxylgruppe (Diaminomonocarbonsäuren) Diese Aminosäuren haben mehr basischen Charakter Es sind dies das Arginin und das Lysin

Das Arginin ist die α Amino δ Guanidinovaleriansäure



Schulze¹⁹ isolierte diese Aminosäure zuerst aus Keimblättern von Lupinen Hedin²⁰ fand sie erstmals unter den Spaltprodukten der tierischen Proteine Das Arginin ist die einzige Aminosäure die bis jetzt in allen untersuchten Eiweißkörpern vorhanden ist Das Arginin ist wahrscheinlich die Muttersubstanz für das im Stoffwechsel auftretende Kreatin (Methylguanidinessigsäure)

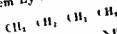
Wird das Arginin mit Barytwasser hydrolysiert, so entsteht das Ornithin die α δ Diaminovaleriansäure und Harnstoff Der gleiche Prozeß wird auch durch ein Ferment, das Koasel²¹ fand und Arginase nannte, ausgelöst Das Ornithin ist nicht als ursprüngliches Spaltstück der Proteine gefunden worden Es entsteht sekundär aus dem Arginin

Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Das Lysin, die α -, ϵ Diaminocapronsäure wurde erstmals von Drechsel²² unter den Hydrolysenprodukten des Caseins gefunden. Das Lysin ist bisher nicht krystallisiert erhalten worden, sondern nur seine Salze. Es bildet infolge seiner zwei Aminogruppen zwei Reihen von krystallisierenden Salzen



Aus dem Arginin und dem Lysin entstehen durch Faulnis die Leichengifte Putrescin



Cadaverin

Die bisher besprochenen Aminosäuren heißen sich vom Alanin ableiten, indem man ein oder zwei H Atome des β Kohlenstoffprodukts durch Glieder der aliphatischen Reihe ersetzt. Wir kennen als Eiweißspaltprodukte auch Abkömmlinge der cyclischen und heterocyclischen Reihen bei welchen ein Wasserstoffatom des Alanins durch einen Substituenten mit Ringstruktur ersetzt ist. Hierher gehört das Phenylalanin aus tierischem Eiweiß zuerst von Schützenberger²³ dargestellt

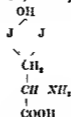


Dem Phenylalanin sehr nahe steht das Paraoxyphenylalanin das Tyrosin

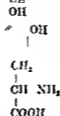


Das Tyrosin wurde von Liebig²⁴ entdeckt. Er erhielt es durch Schmelzen von Kase mit Alkali. Die Substanz gibt beim Kochen mit Millonreagens (salpetersaures Quecksilberoxyd) das etwas salpetrige Säure enthält) infolge der Phenol-

gruppe eine Rotfärbung. Als nahe Verwandte des Tyrosins sei das in der Gorgonia Cavolini von Drechsel²⁵ erhaltene 3-, 5-Dijodtyrosin

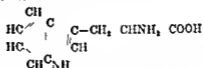


und das in *Vicia faba* einer Bohnenart, gefundene Brenzcatechinderivat, das Dioxypheylalanin erwähnt (Guggenheim²⁶)



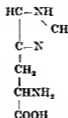
Diese beiden seltenen Aminosäuren sind im tierischen Eiweiß bisher nicht gefunden worden. Es sei hier bereits auf diese Substanzen hingewiesen, da sie für gewisse endokrine Prozesse (Schilddrüse, s. S. 29, Pigmentbildung s. S. 549) Bedeutung haben.

Eine weitere aromatische Aminosäure ist das Tryptophan. Während im Phenylalanin und Tyrosin der Substituent des Alanins der homocyclischen Reihe angehört, ist im Tryptophan der heterocyclische Rest des Indols substituiert. Das Tryptophan ist das Indolalanin. F. G. Hopkins und Cole²⁷ haben diese Aminosäure zuerst aufgefunden.



Das Tryptophan gibt mit Brom- oder Chlorwasser eine charakteristische violette Färbung. Vermöge dieser Reaktion kann man die Gegenwart dieser Aminosäure in einem Hydrolysenmisch leicht feststellen. Es gibt eine Reihe von colorimetrischen Methoden (Folin und Looney²⁸) dieses Körpers.

Eine weitere heterocyclische Aminosäure ist das Histidin. Es enthält den Imidazolring, einen heterocyclischen Kern, dem wir auch in der Puringruppe begegnen werden.



A. Kossel²⁹ entdeckte das Histidin unter den Spaltprodukten des Storprotamins.

Wir kennen noch zwei Aminosäuren, die sich nicht direkt vom Alanin ableiten lassen und auf den ersten Blick keine kennbare Beziehung zu den bisher be-

Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

prochenen Aminosäuren haben F_4 sind dies das Prolin und das Oxyprolin
Das Prolin ist eine Pyrrolidin α carbonsäure



Das Oxyprolin ist die γ Oxypyrrolidin α carbonsäure



Die Pyrrolidine geben Pyrrrolreaktionen indem ihre Dämpfe beim Erhitzen einen mit Salzsäure getränkten Fichtenspan purpurrot färben Wenn auch zwischen den Prolinen und den bisher besprochenen Aminosäuren keine offensichtlichen Zusammenhänge erkennbar sind so lassen sich doch gewisse Beziehungen feststellen wie auf S. 82 erläutert wurde Beim Erhitzen von Glutaminsäure bildet sich Pyrrolidincarbonsäure Aus dem Ornithin der α δ Diaminovaleriansäure, entsteht durch Austritt von einem Molekül NH_3 aus den beiden Aminogruppen unter Ringeschluß Pyrrolidincarbonsäure



α δ Diaminovaleriansäure
(Ornithin)

α Pyrrolidincarbonsäure



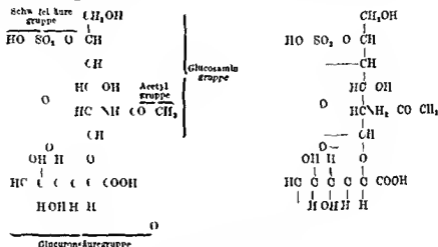
In dieser Ringbildung erkennen wir einen für die Biologie außerordentlich wichtigen Vorgang Wir sehen wie ein Körper mit offener Kohlenstoffkette zu einem Ringkörper wird und damit seine biologischen und chemischen Eigenschaften vollständig verändert Aus dem pharmakologisch indifferenten Ornithin wird das stark differente Prolin Inwieweit eine biologische Beziehung des fünf gliedrigen Pyrrolidins zum α carbonsäure zu dem das Skelet des Blutfarbstoffs bildenden Pyrrroling besteht ist noch vollständig ungeklärt Wahrscheinlich dürften ähnliche Reaktionen wie die Ringschließung einer Diaminosaure auch zum Aufbau eines Pyrroling im Organismus Verwendung finden (s. S. 123)

Die bisher besprochenen Spaltstücke des Eiweißmoleküls sind Aminosäuren Es wurde nur eine einzige Substanz als Spaltstück gewisser Eiweißarten festgestellt das nicht dieser Gruppe angehört Es ist dies das Glucosamin, ein Aminozucker

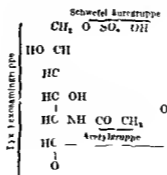


Das Glucosamin ist wenn auch in geringer Menge, in allen Eiweißarten mit Ausnahme des Caseins enthalten. Im Mucin dem Schleimweißkörper macht es sogar ein Drittel des Moleküls aus.

Mit dem Glucosamin verwandt ist die Mucosamin und die Chondroitinschwefelsäure. In diesen Substanzen findet sich eine Aminoglucose in glucosidischer Bindung mit einer Glucuronsäure. Die Aminoglucose ist an der 1. Stellung befindlichen sekundären Alkoholgruppe mit Schwefelsäure verestert und an der Aminogruppe acetyliert. Nach den neueren Untersuchungen von Levene³⁰ und seinen Mitarbeitern unterscheidet sich die Mucosamin und die Chondroitinschwefelsäure durch die Isomerie des Zuckers, in dem in der Mucosaminschwefelsäure das Glucosamin in der Chondroitinschwefelsäure das D-Lyxosamin vorgebildet ist.



Mucosaminschwefelsäure



Hier sei fest sich die Glucuronsäure an
Chondroitinschwefelsäure

Beide Substanzen sind in den Mucinen und Mucoïden enthalten. Von der Chondroitinschwefelsäure nimmt man an, daß sie in dem sog. Amyloid einem Eiweißkörper, der wahrscheinlich durch Umbau aus Korpereweiß entsteht, vorgebildet ist (s. S. 127).

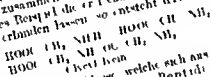
Legen wir uns die Frage vor, wie sind die einzelnen Aminosäuren im Eiweißmolekül zusammengefügt, so finden wir einen Fingerzeig in der Erklärung einer

Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Reaktion die allen Eiweißarten und auch ihren hochmolekularen Spaltprodukten gemeinsam ist während sie von den niederen Spaltstücken den Aminosäuren nicht gegeben wird. Diese Reaktion ist die Biuretreaktion. Versetzt man eine Eiweißlösung mit starker Alkalilauge und einem Tropfen Kupfersulfat, so entsteht eine violette Farbe. Den Namen hat die Reaktion von dem Körper Biuret, der beim Erhitzen von Harnstoff entsteht und der den einfachsten Körper darstellt der die nach ihm benannte Reaktion gibt.



Nach den Feststellungen von Hofmeister tritt die Biuretreaktion nur bei solchen Körpern ein welche zwei CONH_2 Komplexe durch das in diesen Komplexen enthaltene C Atom oder durch ein mittleres oder N Atom verbunden enthalten. Hofmeister mutmaßte daß im Eiweißmolekül derartige CONH_2 Gruppen d h Säureamidgruppen vorkommen müssen und daß die Verkettung der Aminosäuren im großen Molekül durch derartige Säureamidbindungen sich vollziehe. Diese Annahme hat aber erst durch die experimentellen Feststellungen F Fischers Beweiskraft erhalten. F Fischer konnte zeigen daß die Aminosäuren sich gegenseitig so verketten daß die Carboxylgruppe der einen Aminosäure mit der Aminogruppe einer zweiten Aminosäure unter Wasserverlust d h Anhydridbildung zusammentritt. Das Reaktionsprodukt ist ein saurer Amid. Wenn wir als einfaches Beispiel die Reaktion zwei Moleküle Glykoll unter Wasseraustritt sich verknüpfen lassen so entsteht das Glykylglycin

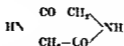


F Fischer nannte diese Körperklasse welche sich aus Verkettung von sauren säureartig gebundenen Aminosäuren aufbaut Peptide. Das Glykylglycin ist der einfachste Vertreter dieser Gruppe. Es ist ein Dipeptid. Im Glykylglycin ist nur eine CONH Gruppe vorhanden. Zum Zustandekommen der Biuretreaktion müssen vier derartige Säureamidgruppen im Molekül vorhanden sein. Es wird also erst ein Tetrapeptid. Biuretreaktion geben. F Fischer konnte durch Synthese einer großen Reihe dieser Peptide nachweisen daß das Eiweißmolekül tatsächlich derartige Peptide gleichen in ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften den hochmolekularen Eiweißspaltprodukten.

Aus dem einfachen Beispiel Glykylglycin geht hervor daß bei peptidartiger Bindung eine Aminosäure und eine Carboxylgruppe frei bleibt. Man kann durch Anhydrierung weitere Aminosäuren mit einer beliebigen Anzahl von Aminosäuren verketteten wie F Fischer und Abderhalden gezeigt haben. Obgleich diese synthetisch dargestellten Polypeptide in ihren Eigenschaften große Ähnlichkeit mit hochmolekularen Spaltprodukten haben erscheint es nicht sehr wahrscheinlich daß sich das Eiweißmolekül lediglich durch geradlinige Peptidartigkeit mit hochmolekularen Spaltprodukten durch das Vorhandensein von Diaminosäuren und Dicarbonsäuren auszeichnet. Durch das Verzweigen der Kette gegeben F können ferner esterartige und atherartige Brücken bestehen. Die Aminosäuren Serin und Cystin können durch die Hydroxyl bzw. Mercaptidgruppe zu derartigen Sauerstoffbrückenbindungen Veranlassung geben.



Von großem Interesse ist die von Abderhalden³¹ diskutierte Möglichkeit daß zwei Aminosäuren unter Austritt von zwei Wassermolekülen zu einem ringartigen Körper der zur Klasse der Diketopiperazine gehören wurde zu sammentreten können. Aus zwei Molekülen Glykokoll entsteht folgendes Diketopiperazin



Obwohl man durch Behandlung von Eiweiß mit Wasser bei 180° (Sasidkow und Zelinsky³²) derartige Anhydride erhält ist der Beweis nicht erbracht daß sie wirklich im Eiweißmolekül präformiert und nicht erst durch eine derartige Behandlung sekundär entstanden sind. Besonders die Untersuchungen von Waldschmitz Leitz³³ haben ergeben daß eine Spaltung der Diketopiperazine durch Eiweiß spaltende Fermente nicht möglich und dadurch ein primates Vorkommen dieser Körper im Eiweißmolekül unwahrscheinlich gemacht ist.

Troensegaard³⁷ spaltet Eiweiß in einem wasserfreien Medium und erhält hohe Ausbeute an cyclischen pyrrolartigen Produkten. Auf Grund dieser Arbeiten glaubt Troensegaard daß das Proteinmolekül ein Assoziationsprodukt von Oxypyrrolen darstellt. Auch die er Ansicht ist entgegenzuhalten daß die erhaltenen pyrrolartigen Spaltprodukte erst sekundär durch die eigenartige Hydrolyse entstanden sein können. Von großer Bedeutung für die Struktur des Eiweißmoleküls sind die in neuerer Zeit von Edlbacher und Felix³⁵ gemachten Versuche die freien Aminogruppen besonders in den basischen Eiweißkörpern vor der Hydrolyse festzulegen. Es ist noch ein weites Feld der Forschung die unendliche Mannigfaltigkeit der Bindungsmöglichkeiten im Proteinmolekül zu ergründen. Als richtunggebend erscheinen die Arbeiten von Waldschmitz Leitz³³ der feststellt daß die fermentative Aufspaltung parallel geht mit dem Freiwerden neuer Aminogruppen und neuer Carboxylgruppen. Jedenfalls zeigt diese Tatsache daß im wesentlichen die alte Auffassung des Eiweißmoleküls als ein hochmolekulares Polypeptid zu Recht besteht.

Max Bergmann⁴⁰ glaubt auf Grund seiner Arbeiten über hochmolekulare Zucker daß auch das Proteinmolekül aus kleineren Komplexen bestehe die durch Nebenvalenzen zum großen Molekül assoziiert sind. Eine ähnliche Ansicht äußert Herzog⁴¹ da er durch Bestimmung der Molekulargröße des Fibrins aus dem Röntgenspektrogramm einen Maximalwert von 600 gefunden hat.

Ganz andere Werte für das Molekulargewicht ergeben sehr exakte neuere Messungen in wässriger Lösung für die Größe des Eiweißmoleküls. So fand Yamakami⁴² für Ovalbumin 34000 für Caseinogen 2000. Für Hämoglobin 15000 bis 16000. Diese Werte sind höher als bisher aus

führt zustande kommen. Ein niederes Molekulargewicht des Proteinmoleküls dürfte nach den zahlreichen Spaltprodukten sehr unwahrscheinlich sein.

Neuere Arbeiten von K. H. Meyer und Mark⁴³ über die Konstitution des Seidenfibrins mit röntgenspektrographischen Methoden lassen auf eine micellare Struktur des Eiweißes schließen. Die Forscher nehmen an daß in einem micellar gerichteten Grundgerüst von einfachen Peptiden die in ihrem Mengenverhältnis zurücktretenden Aminosäuren unregelmäßig angelagert sind. Das Eiweißmolekül ist nach diesen Forschern kein im chemischen Sinne einheitlicher Körper.

Die Zahl der bis jetzt bekannten dargestellten Polypeptide ist außerordentlich groß. Eine unendliche Zahl derartiger Komplexe ist möglich auch wenn

Molekülgröße
des Eiweißes

wir nur die saureamidartige Bindungsart im Proteinmolekül als einzige Ver

von Polypeptiden sich theoretisch ermöglichen heße. Wenn heute sehr oft die Ansicht vertreten wird, daß jedem Organ und sogar dem einzelnen Individuum eine besondere Art von Eiweiß zukommt, so ist diese weitgehende Individualisierung der Proteine theoretisch möglich. Man kann sagen, daß die Annahme von arteigenem, organeigenem und individuumeigenem Eiweiß durch die synthetische Forschung eine gewisse Berechtigung zu haben scheint. In dem gleichen Sinne dürften auch die Ergebnisse der Fermentuntersuchungen sprechen. Gibt es doch Zellfermente, die nur Eiweiß der gleichen Zellart abbauen können. Leberpreßsaft vermag Leber zu autolyseren, läßt aber das Nierengewebe vollständig unzersetzt. Es müssen bestimmte Gruppierungen der Aminosäuren in den Proteinen der verschiedenen Organe vorhanden sein, auf die nur das Zellferment des betreffenden Organes eingestellt ist. Die Zellfermente sind bisher unsere feinsten Reagenzien auf die Untersuchung in der Struktur der einzelnen Eiweißkörper. Die biologischen Eiweißreaktionen der Präzipitinbildung und die anaphylaktische Reaktion weisen in der gleichen Richtung.

Wir haben versucht, den Bau des Eiweißmoleküls durch die Betrachtung der Resultate der synthetischen Forschung näherzukommen. Durch Synthese ist es auch tatsächlich gelungen, Peptide herzustellen, die dem Eiweiß zum Teil nahekommen. Das größte bisher dargestellte Polypeptid enthält 19 Aminosäuren und hat ein Molekulargewicht von 1326 (F. Abderhalden und A. Fodor⁴⁴). Nachdem nunmehr die Schwierigkeiten, die aus der Mannigfaltigkeit der Anordnung und der Zahl der Bausteine verursacht werden, verständlich sind, kann man begreifen, wie verunsichert und vieldeutig sich der partielle Abbau des Eiweißmoleküls gestaltet hat. Es gilt bis heute noch kein absolutes Kriterium für die Reinheit eines Eiweißkörpers. Auch die Kristalle der wenigen kristallisierten Eiweißkörper sind bei Verunreinigungen ein, da ein Unkristallisieren im landläufigen Sinn aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht möglich ist. Eine Umwandlung eines Proteins in ein wohldefiniertes anderes Protein ist bisher noch nicht beobachtet worden.

Man hat die ersten Stufen des Abbaus Albumosen und Peptone genannt und hat versucht, diese Substanzen chemisch voneinander abzugrenzen. Man glaubte in ihrem Verhalten gegenüber konzentrierten Salzlösungen eine Unterscheidung gefunden zu haben. Albumosen ausfällbar, Peptone nicht ausfällbar. F. Fischer⁴⁵ konnte aber zeigen, daß die Ausfällbarkeit nicht mit der Molekulargröße zusammenhängt, sondern an das Vorhandensein von Tyrosin, Tryptophan und Cystin gebunden ist. Es kann also ein molekular kleineres Peptid, sofern es diese Aminosäuren enthält, ausfällbar sein und ein hochmolekulares Peptid

unlöslich bleiben⁴⁶.

Man glaubt die ganze

Peptone

Komplexe die

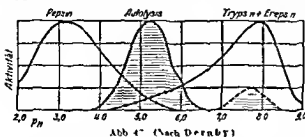
mit Fischen noch

halten. Gehört zu Diaminosäuren wissen die Histone (30%) und Protamine (fast ausschließlich Diaminosäuren) auf. Diese wegen ihres hohen Gehaltes an Diaminosäuren stark basischen Komplexe besitzen, nach der Feststellung von A. Kossel⁴⁷ für die Kernsubstanzen große Bedeutung.

Weiter durch partielle noch durch vollständige Hydrolyse der Eiweißkörper ist es gelungen, aus der Menge der auftretenden Spaltprodukte und aus der

Fermente des
Eiweißstoff-
wechsels

Es ist nicht möglich die proteolytischen Enzyme scharf zu charakterisieren, da die Enzyme nach ihren Substraten unterschieden werden, die Konstitution der Eiweißkörper aber unbekannt ist. Man unterscheidet die bei saurer Reaktion optimal wirkenden Pepsinasen und die bei alkalischer Reaktion wirkenden Trypsinasen. Aus nebenstehender Kurve ist die Reaktionsmetrik der proteolytischen Fermente zu erkennen (Dernby⁴⁹).

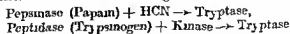


Die Pepsinverdauung erfolgt nach Bindung des Eiweißes an das Enzym. Bei der Pepsinverdauung hat man der Eiweißquelle durch Salzsäure große Bedeutung zugeschrieben. Die Bedeutung der Salzsäure liegt nicht in der Quellung des Eiweißes, sondern in der Erzeugung des für die Wirksamkeit des Enzymes nötigen H^+ (Ostwald und Kuhn⁵⁰). Künstliche Polypeptide werden von Pepsin nicht gespalten.

Trypsin wird als Proferment Trypsinogen secretiert und erst durch die Enterokinase der Darmmucosa in aktives Trypsin überführt. Nach den neuesten Untersuchungen von Waldschmidt-Leitz⁵¹, dem es gelang Ferment und Kinase durch Adsorption zu trennen, wird sowohl Trypsinogen als auch Enterokinase vom Pankreas secretiert, aber erst im Darm wirksam. Trypsinogen allein spaltet niedere Eiweißkörper. Zur Spaltung hoher molekularer Proteine ist Trypsinogen und Enterokinase nötig. Die Kinase ist kein Enzym, sondern ein Aktivator des Enzymes.

Erepsin = Peptidase spaltet nur Polypeptide bestimmter Konfiguration, vorwiegend Peptide, die aus physiologischen Aminosäuren aufgebaut sind. Derartige Peptidasen vermögen Casein nur nach vorausgegangener Pepsinverdauung zu spalten; dagegen kann Erepsin desamidiertes Casein direkt zerlegen. Außerdem kommen Peptidasen in geringen Mengen im Harn vor. Sehr interessant sind die Untersuchungen von Willstätter und Graßmann⁵², die am Papain Pepsinasen- und Peptidasenwirkung nebeneinander verfolgen konnten. Reines Erepsin aktiviert man durch Zugabe von Pentose. Aktiviert man diese unter peptonisierenden Umständen, so verliert die Labilität.

der proteolytischen Fermente durch folgende Schema zu charakterisieren



Als Trypsineinheit wird jene Fermentmenge definiert, die in 1 Stunde bei 33° die Leitfähigkeit einer Gelatine von $pH = 6.3$ und $d = 2 \cdot 10^{-3}$ um $\frac{1}{0.0782} \cdot 10^{-3}$ erhöht (Northrop⁵³).

Während im normalen Serum nur geringe Mengen von Proteasen vorkommen, treten nach Abderhalden^{54a} durch parenterale Eiweißzufuhr spezifische Proteasen auf, die nur das eingeführte körperfremde Eiweiß abzubauen vermögen. Abderhalden^{54b} versuchte diese Reaktion des Organismus zur Diagnose von Gravidität und Neubildungen auszuwerten. Bis heute ist es jedoch nicht gelungen,

Vorkommen
spezifischer
Proteasen im
Organismus
Abderhalden
sche Reaktion
d. Hirschschers
Phänomen

Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

den zweifellos richtigen Gedanken des Nachweises spezifischer Abwehrfermente methodisch so anzubauen, daß eine einwandfreie Diagnostik möglich wäre.

Inwieweit die einzelnen Bakterienstämme das Auftreten spezifischer Proteasen im Organismus auszulösen vermögen ist nicht geklärt. Das d'Herelle'sche Phänomen (das Berkefeld Filtrat des Stuhles Ruhrkranker vermag in die Kulturen des Shiga Kruse's proteolytisches Ferment zu fressen) das d'Herelle'sche Phänomen (das Auftreten von Bakteriophagen einem proteolytischen Ferment gleichzusetzen) soll ein derartiges proteolytisches Ferment sein. Sollte das ein Spezialfall des Auftretens spezifischer Abwehrfermente

Die uns zunächst interessierende Frage ist die Frage nach den Veränderungen, welche die mit der Nahrung aufzunehmenden Eiweißstoffe im Magendarmkanal des Menschen erleiden. Die Spaltung der Eiweißstoffe beginnt im Magen. Das Pepton, das Ferment des Magens, wird in die unlöslichen Proteine in lösliche Stoffe. Diese Veränderung der physikalischen Eigenschaft des Moleküls ist durch einen chemischen Vorgang bedingt. Nach der alten Anschauung wird die unwirksame Pepsinogen durch die Salzsäure des Magens aktiviert. Die Eiweißkörper adsorbieren HCl, quellen auf und werden dann als wasserlösliche Moleküle aktiviert, sondern nur das Pepton bzw. die Eiweißmoleküle in kleinere Moleküle, sog. Peptone, gespalten. Diese Peptone sind in wässriger Lösung nicht, sondern in verdünnter Salzsäure löslich. Die Peptone werden durch die Salzsäure in Aminosäuren und Peptone gespalten. Die Peptone sind in wässriger Lösung nicht, sondern in verdünnter Salzsäure löslich. Die Peptone werden durch die Salzsäure in Aminosäuren und Peptone gespalten.

Die vollständige Hydrolyse der Proteine erfolgt erst im Darm bei alkalischer Reaktion durch das Trypsin. Das aus dem Pankreas stammende Trypsin spaltet vollständig so vollständig wie die mineralische Hydrolyse im Reagenzglas. Das Trypsin wird als Trypsinogen vom Pankreas sezerniert, das Trypsinogen spaltet nur unvollständig (oben) und wird erst durch einen Aktivator der Leber, eine voll wirksame Trypsinogen-Entwicklungsform, zu Trypsin. Von größtem Interesse ist es nun zu wissen, weshalb Eiweißspaltungsprodukte werden resorbiert. Sind es hochmolekulare Verbindungen, die den Peptonen und Albumosen nahe stehen oder muß das Eiweißmolekül vollständig zertrümmert und in die einzelnen Aminosäuren aufgelöst werden, so daß eigentlich nur Aminosäuren zur Resorption gelangen würden?

Zu der ersten Frage ist zu sagen, daß man nach den bisherigen Untersuchungen nicht annehmen kann, daß bereits im Magen hochmolekulare Eiweißspaltungsprodukte statt erst im Darm ein Resorption der Eiweißspaltungsprodukte stattfinden werden, es sei denn, daß die Aminosäuren aus dem Eiweißmolekül vollständig zertrümmert werden. Zur zweiten Frage ist zu bemerken, daß es sich um die Eiweißspaltung handelt, die in den tieferen Darmabschnitten eine faktische Zersetzung statthält. Früher

Wird bei Spaltung des Eiweißes nur ein Produkt frei?

glau
der
des

Veränderung
Verwandlung
plexe für die

Resorption genüge. Dadurch wurden den Zellen zum Aufbau bereits größere Komplexe angeboten und der Organismus wäre nicht genötigt den Eiweißkomplex aus seinen kleinsten Spaltprodukten aufzubauen. Die neueren Untersuchungen haben aber ergeben, daß im Darmkanal stets Aminosäuren vorhanden sind und zwar nicht nur die aus dem großen Molekül leicht als spaltbaren Säuren Tyrosin, Cystin, Tryptophan, sondern alle bisher bekannten Aminosäuren sind im Darm als Spaltstücke des Eiweißes gefunden worden (Abderhalden⁵⁴). Allerdings sind neben den Aminosäuren im Darm auch Peptide vorhanden. Abderhalden vertritt die Ansicht, daß die Aufspaltung im Darm eine durchgreifende Hydrolyse sein müsse, die das Eiweißmolekül in seine Bausteine in die einzelnen Aminosäuren zerlege. Auf diese Weise könne jedes Organ sein spezifisches Eiweiß aus den kleinsten Bausteinen selbst aufbauen, während die Organe bei der Resorption größere Spaltstücke, sofern diese nicht eine organ-eigene Zusammensetzung hätten, dazu nicht in stande wären. Ob diese extreme Postulierung richtig ist, läßt sich experimentell nicht entscheiden. Jedenfalls ist es eine der wichtigsten Funktionen des Darmes, das artfremde Nahrungseiweiß, sei es tierischer oder pflanzlicher Herkunft, seiner Spezifität durch Hydrolyse zu entkleiden und dadurch für den Organismus verwertbar zu machen. Dieser fundamentalen Wichtigkeit der Darmverdauung widerspricht nicht, daß die Zelle nicht nur auf Zufuhr von kleinsten Eiweißspaltprodukten angewiesen ist, sondern wahrscheinlich auch höher molekulare Spaltstücke verwerten kann. Der intermediäre Stoffwechsel ist, wie wir immer wieder sehen werden, nicht einseitig angelegt, sondern kann auf mehreren, zum mindesten auf zwei verschiedenen Wegen sich vollziehen.

Es wurde die Möglichkeit diskutiert (Abderhalden⁵⁷), daß die im Darmkanal aus Eiweiß hydrolysierten Aminosäuren in oder jenseits der Darmwand zu einem peptidartigen Komplex, der artogenes Plasmaeiweiß darstellen würde, zusammentreten. Aus diesem Transportmaterial würde dann die Zelle ihr besonderes Eiweiß aufbauen können. Inwieweit diese Hypothese Abderhaldens den Tatsachen entspricht, konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Eine Peptidsynthese in oder jenseits der Darmwand, welche gewissermaßen ein neutrales Transporteiweiß schaffen würde (Begriff identisch mit den alten Begriffen labiles Eiweiß, zirkulierendes Eiweiß, Vorratseiweiß) ist wohl möglich, aber nicht wahrscheinlich. Die neueren Methoden von Folin und Denis⁵⁸ und von van Slyke und Meyer⁵⁹, welche erlauben Aminosäuren in Blut und Geweben quantitativ zu bestimmen, zeigen eindeutig, daß eine reichliche Resorption von Aminosäuren ins Blut nach der Eiweißverdauung statthat.

Parenterale
Eiweiß-
ernährung

Parenteral zugeführtes Eiweiß kann zum Teil ausgenutzt werden. Versuche durch parenterale Eiweißzufuhr N-Gleichgewicht zu erzielen, sind wiederholt ausgeführt worden (Fona und Michaelis⁶⁰, Friedemann und Isaak⁶¹), jedoch ist die Berechnung derartiger Versuche nicht ganz eindeutig. Die parenterale Eiweißernährung hat praktisch keine Bedeutung erlangt, besonders durch die große Gefahr, welche durch eine anaphylaktische Reaktion auftreten konnte. Henriques und Andersen⁶² ist es gelungen, Ziegenböcke mit vollständig abgebautem Eiweiß und etwas Traubenzucker und Salzen drei Wochen am Leben zu erhalten. Auch diese Art der parenteralen Eiweißernährung, welche zwar keine Gefahr der anaphylaktischen Reaktion mit sich bringt, ist praktisch bedeutungslos.

Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Hier ist einer merkwürdigen Eiweißvergiftung Erwähnung zu tun die Hahn, Massen Nench und Pawlow⁴³ bei Hunden mit Fektscher Fistel nach starker Eiweißnahrung gefunden haben Ataxie Amaurose Bewußtseins- trübung bis zu Koma und Krampfanfälle treten bei einer großen Eiweißmahlzeit bei Fektschen Fistelhunden auf Die verschiedensten Forscher (Fischler⁴¹ Grafe⁴⁴ Hawk⁴⁵ und andere) haben sich bemüht das Wesen dieser Vergiftung zu klären ohne aber den Mechanismus klarzustellen Kleinschmidt und Gorgy⁴⁶ haben diese Vergiftungsercheinungen bei Fektschen Fistelhunden nicht auftreten wenn gleichzeitig mit der Eiweißkost größere Mengen Salzsäure und Traubenzucker gegeben wurden

künstliche
Ernährung mit
Aminosäuren

Das Auftreten von Aminosäuren im Darm und die Tatsache daß die Amino- säuren die wesentlichen Quellen des intermediären Stoffwechsels darstellen hat den Gedanken gezeitigt den menschlichen Organismus nur mit Eiweißspalt- produkten im Gleichgewicht zu erhalten (O. Loew⁴⁷ Alderhalden⁴⁸) In der Tat hat diese Voraussetzung sich als richtig erwiesen Man kann einen Organismus bei ausschließlicher Ernährung mit Aminosäuren im Gleichgewicht halten und sogar eine gewisse Speicherung von Stickstoff erzielen Die theoretische Möglichkeit wäre gegeben den Menschen mit synthetischen Aminosäuren d. h. in Laboratorien hergestellten (J. I. Chig) Ei hat sich aber doch gezeigt daß bei

Stoffwechselvorgängen kein künstliches Aminosäuregemisch das in der Natur vorkommende Eiweiß ersetzen kann Das Ziel der Stoffwechselforschung ist die physiologischen Vorgänge zu ergründen nicht sie zu verwechseln

Wiederaufbau
von Eiweiß aus
exogenen und
endogenen
Stickstoffkörpern

Was geschieht mit den Aminosäuren artigen Eiweiß aufzubauen jeder Fähigkeit aus den rekurbierten Aminosäuren artigen Eiweiß aufzubauen jeder Fähigkeit aus den rekurbierten Aminosäuren artigen Eiweiß aufzubauen jeder

Wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt

Wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt

Wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt

Wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt

Wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt

Wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt

Wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt wird ein Eiweißmolekül nicht durch ein Eiweißmolekül ersetzt

Der inter-
mediäre Am-
moniakabbau

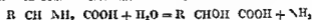
Aus der Beobachtung daß nach einer Eiweißmahlzeit der ganze in den Aminosäuren enthaltene Stickstoff in Harn als Harnstoff ausgeschieden wird, zieht man die Folgerung ziehung der Aminosäuren Die Desaminierung der Jedoch dürften auch andere Organe imstande sein Aminosäuren zu desaminieren

Die Reaktion der Harnstoffbildung aus Ammoniak nicht nur in der Leber sondern auch in anderen Organen vor sich geht (Liska⁷¹ Nonnenbruch⁷)

Es ist bisher nicht gelungen den Prozeß der Desaminierung der Aminosäuren im Reagenzglas durch Organextrakte oder durch isolierte Fermente auszuführen Lediglich im Durchblutungsversuch am überlebenden Organ oder durch Einwirkung lebender Zellen (Hefe) konnte eine Desaminierung von Aminosäuren außerhalb des Organismus bewerkstelligt werden Ein spezifisch desaminierendes Ferment ist bisher nicht nachgewiesen worden Der wichtige Vorgang der Desaminierung ist an die Funktion der lebenden Zelle geknüpft

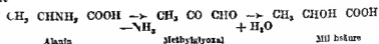
Als erstes Reaktionsprodukt der Desaminierung von Aminosäuren entsteht Ammoniak und ein stickstoffreicher Rest Dieser stickstofffreie Rest wird uns beim Studium des intermediären Stoffwechsels allenthalben begegnen Er ist die Brücke die wechselseitig von den Proteinen zu den Kohlenhydraten und Fetten führt Die Tatsache daß der gesamte Stickstoff von verfüttertem Eiweiß als Harnstoff in kurzer Zeit nach der Mahlzeit im Urin erscheint beweist nur daß die im verfütterten Eiweiß enthaltenen Aminosäuren desaminiert wurden Diese Feststellung beweist nicht daß das Eiweiß vollständig abgebaut und verbrannt wurde es kann vielmehr der stickstofffreie Rest sowohl zur Aminosäuresynthese als auch zur Umwandlung in Kohlenhydrat oder Fett herangezogen werden

Der Mechanismus der Desaminierung der Aminosäuren war der Gegenstand intensiver Forschung Zuerst glaubte man daß die Aminosäuren durch einfache Hydrolyse ihre Aminogruppe verlieren Als Reaktionsprodukt entstünden die Alkoholsäuren und Ammoniak nach dem Schema



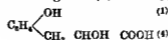
Aus Glykokoll $CH_2(NH_2)COOH$ entstünde Glykolsäure $CH_2OH-COOH$ aus Alanin $CH_3-CH(NH_2)COOH$ wurde Milchsäure $CH_3-CHOH-COOH$ entstehen

Dakin und Dudley⁷² glauben daß die hydrolytische Abspaltung von N übergeht



Dieser Mechanismus erscheint gegenüber der einfachen Hydrolyse sehr kompliziert

Einen Beweis für den einfachen hydrolytischen Reaktionsablauf der Desaminierung schien die Auffindung von (1) Paraoxyphenylmilchsäure

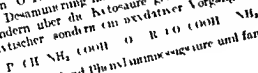


durch Baumann⁷⁴ im Harn phosphorvergifteter Hunde zu sein

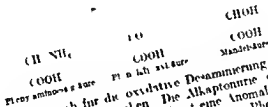
Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Eine besondere Art der Desaminierung ist die reduktive Desaminierung bei der Faulnis, welche sich unter Wasserstoffaufnahme und Ammoniakabspaltung vollzieht. Derartige Reaktionsprozesse können wir nicht im intermediären Stoffwechsel. Sie kommen nur bei der Faulnis durch bakterielle Einwirkung vor. Schon nach kurzer Zeit der Eiweißfaulnis treten Spaltprodukte auf, die durch reduktive Desaminierung entstanden sind. So fand Baumann²³ bei Pankreasfaulnis Paraoxyphenylpropionsäure. Baumann setzte diesen Befund bei der Faulnis im Gegensatz zu der gleichfalls in ihm im intermediären Stoffwechsel festgestellten hydrolytischen Desaminierung, und konnte dadurch zeigen, daß aus der gleichen Muttersubstanz dem Tyrosin durch zwei verschiedene Desaminierungsprozesse einerseits die Paraoxyphenylpropionsäure andererseits die entsprechende Oxy-säure entsteht.

Auf eine dritte Möglichkeit der Desaminierung hat als erster Otto Neubauer²⁴ die größte Beachtung erlangt. Er hat bewiesen, daß mit größter Wahrscheinlichkeit die Desaminierung im intermediären Stoffwechsel nicht über die Alkoholsäure, sondern über die Aminosäure geht, daß also die Desaminierung nicht ein hydrolytischer sondern ein oxidativer Vorgang ist.



Neubauer²⁴ gab einem Hund Phenylalanin-säure und fand im Urin Phenylglyoxylsäure und Mandelsäure

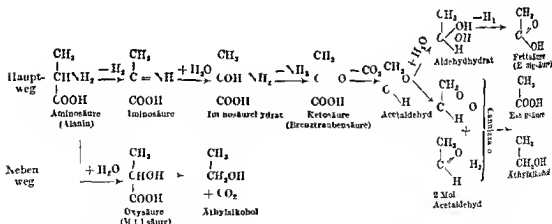


Einem eindeutigen Versuch für die oxidative Desaminierung unternahm Neubauer bei einem Alkaptonuriker. Die Alkaptonurie deren Pathogenese späterhin noch eingehend abgehandelt wird, ist eine Anomalie des Aminosäurestoffwechsels, die vorwiegend den intermediären Abbau des Phenylalanins und Paraoxyphenylalanins des Tyrosins betrifft. Bei dieser Krankheit gelingt die Hydroxyphenylalanin- und Tyrosin-Ablaufe zum Auscheiden. Das ganze Produkt des Phenylalanin- und Tyrosin-Abbaus ist Tyrosin. Bei der Abbau im Nahrungsreisenthum Phenylalanin und Tyrosin bleibt bei der Abbaustufe der Homogentisinsäure stehen und wird als solche ausgeschieden. Man könnte fürs erste glauben, daß die Homogentisinsäurebildung ein krankhafter Vorgang und die Homogentisinsäure ein fehlerhaftes Zwischenprodukt sei. Aus der Feststellung aber, daß die Homogentisinsäure bei Verfüttung an Hunden vollständig abgebaut wird, darf man schließen, daß sie bei der Alkaptonurien kein fehlerhaftes Bildungsprodukt ist, sondern lediglich ein unvollständig abgebautes physiologisches Zwischenprodukt. Durch diese Erkenntnis haben wir die Möglichkeit beim Alkaptonuriker den Stoffwechsel tatsächlich von Tyrosin bis zur Homogentisinsäure im Kranken zur Mehrabscheidung und konnte zeigen, daß diese drei Substanzen zu prüfen welche Zwischenkörper beim Verfüttung der zu prüfenden Substanzen kennen nur die physiologischen Zwischenkörper führen.

Neubauer²⁴ gab nun einem Alkaptonuriker Phenylalanin, Tyrosin und Paraoxyphenylalanin-säure und konnte zeigen, während bei Verfüttung vollständig als Homogentisinsäure ausgeschieden werden, während bei Verfüttung

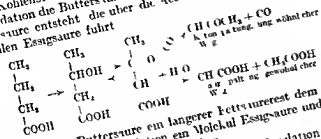
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Hauptweg der oxydativen Desaminierung mit größter Wahrscheinlichkeit über das Hydrat der Iminosäure und die Iminosäure selbst gehen dürfte.

Die Homogentisinsäureausscheidung beim Alkaptonkranken zeigt uns, daß aus einer Aminosäure zunächst die um ein Kohlenstoffatom mehrere desaminierte Carbonsäure entsteht. Es ist die Frage zu erörtern, welche Reaktion tritt im intermediären Stoffwechsel des Menschen zuerst ein, die Desaminierung oder die Abspaltung der Carboxylgruppe? Wurde die Abspaltung der Carboxylgruppe im intermediären Stoffwechsel der erste Vorgang der Veränderung der Aminosäuren sein, so würden Amine entstehen. Diese Amine kennen wir aus der Einwirkung gewisser Bakterienarten auf Aminosäuren und auch aus Synthesen. Diese Körper, welche man heute mit dem Schlagwort „biogene Amine“ bezeichnet, sind für den Organismus außerordentlich differente und giftige Substanzen, von denen schon Bruchteile eines Milligramms schwere toxische Schädigungen hervorzurufen imstande sind. Schon aus dieser Tatsache ist zu ersehen, daß man die Amine nicht als physiologische Zwischenprodukte beim intermediären Aminosäureabbau in Betracht ziehen kann. Zudem konnte Neubauer²² zeigen, daß Phenyläthylalkohol ein bereits desaminiertes und entcarboxyliertes Phenylalanin beim Alkaptonuriker nicht in Homogentisinsäure übergeht, sondern als Phenyllessigsäure ausgeschieden wird. Es kann als feststehend betrachtet werden, daß die Abspaltung des Carboxyls beim intermediären Abbau der Aminosäuren erst nach der Desaminierung erfolgt. Es entsteht zunächst durch hydrolytische oder oxydative Ammoniakabspaltung aus den Aminosäuren ein Alkohol oder eine Ketonensäure, durch weitere Aboxydation der endständigen Carboxylgruppe die um ein Kohlenstoffatom armere Fettsäure.



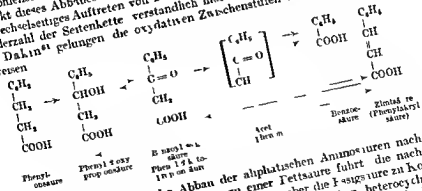
Um das weitere Schicksal der desaminierten Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel zu verstehen, müssen wir uns vergegenwärtigen, wie die Fettsäuren im Stoffwechsel abgebaut werden, da der nach der Desaminierung und Decarboxylierung verbleibende um ein Kohlenstoffatom armere Rest eine Fettsäure darstellt. Der Abbau der Fettsäuren wird eingehend besprochen werden. Hier sei nur geradlinigen Fettsäuren wie die Palmit grundlegenden Feststellungen von Knoop²³ nicht von einem Kohlenstoff zum

anderen Kohlenstoff abbrennen sondern daß die Oxydation in der Weise erfolgt, daß sie am β Kohlenstoffatom einsetzt und unter Abspaltung von Essigsäure zu der um zwei Kohlenstoffatome armeren Fettsäure führt. Wenn wir als Prototyp einer β Oxydation die Buttersäure anführen, so sehen wir, daß aus Buttersäure bei jeder β Oxydation entsteht die über die Acetessigsäure durch Saurespaltung zu zwei Molekülen Essigsäure führt



Wurde an Stelle der Buttersäure ein längerer Fettsäurerest dem Abbau unterliegen, so wurden durch β Oxydation ein Molekül Essigsäure und eine um zwei Kohlenstoffatome armere Fettsäure entstehen.

Den Nachweis für die Allgemeingültigkeit der β Oxydation der Fettsäuren im intermediären Stoffwechsel hat Knop dadurch erbracht, daß er Benzol derivate mit langgedrigen Fettsäuren in der Seitenkette eine ungerade Zahl von Kohlenstoffatomen haben wie die Phenylvaleriansäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ sich daß diejenigen Substanzen welche in der Seitenkette eine ungerade Zahl von Kohlenstoffatomen haben wie die Phenylvaleriansäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ verbrannt werden während die Substanzen mit einer geraden Zahl von Kohlenstoffatomen in der Seitenkette wie Phenylcapronsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ Mengen von Benzoesäure und Phenylacessigsäure erscheinen dann im Harn als $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ zu Phenylacessigsäure (Benzoylglykokoll) mit Glykokoll gepaarte Substanzen entweder als Hippursäure (Benzoylglykokoll) oder Phenacetursäure (Phenylacetylglukokoll). Wurde bei diesen Substanzen ein Kohlenstoff nach dem anderen aboxydiert, so wurde als einziges Endprodukt dieses Abbaues die Benzoesäure in Erscheinung getreten, je nach der Gluckzahl der Seitenkette verständlich machen. Zudem ist es Friedmann¹⁰ und Dakin¹¹ gelungen die oxydativen Zwischenstufen der β Oxydation nachzuweisen.

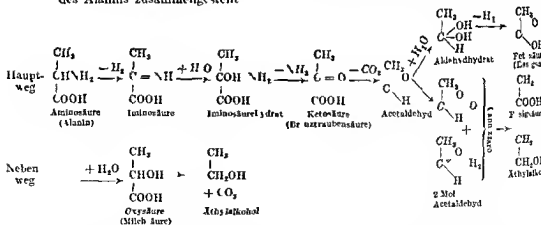


haben gesehen, daß der Abbau der aliphatischen Aminosäuren nach der Amination und Decarboxylierung zu einer Fettsäure führt, die nach den Regeln des Fettsäureabbaues durch β Oxydation über die Fettsäure zu Kohlenäure und Wasser verbrannt wird. Bei den aromatischen heterocyclischen Aminosäuren gilt für die Seitenkette der gleiche Abbaumechanismus. Bei keiner der aromatischen und heterocyclischen Aminosäuren kommt es zur Ausscheidung von größeren Mengen ringhaltiger Körper im Urin. Es müssen bei diesen Sub-

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß der Hauptweg der oxydativen Desaminierung mit größter Wahrscheinlichkeit über das Hydrat der Iminosaure und die Iminosäure selbst gehen dürfte.

Die Homogentisinsäureausscheidung beim Alkaptonkranken zeigt uns, daß aus einer Aminosäure zunächst die um ein Kohlenstoffatom reduzierte desaminierte Carbonsäure entsteht. Es ist die Frage zu erörtern, welche Reaktion tritt im intermediären Stoffwechsel des Menschen zuerst ein, die Desaminierung oder die Abspaltung der Carboxylgruppe? Wurde die Abspaltung der Carboxylgruppe im intermediären Stoffwechsel der erste Vorgang der Veränderung der Aminosäuren sein, so würden Amine entstehen. Diese Amine kennen wir aus der Einwirkung gewisser Bakterienarten auf Aminosäuren und auch aus Synthesen. Diese Körper, welche man heute mit dem Schlagwort „biogene Amine“ bezeichnet, sind für den Organismus außerordentlich differente und giftige Substanzen, von denen schon Bruchteile eines Milligramms schwere toxische Schädigungen hervorzurufen imstande sind. Schon aus dieser Tatsache ist zu ersehen, daß man die Amine nicht als physiologische Zwischenprodukte beim intermediären Aminosäureabbau in Betracht ziehen kann. Zudem konnte Neubauer²⁶ zeigen, daß Phenyläthylalkohol ein bereits desaminiertes und entcarboxyliertes Phenylalanin beim Alkaptonuriker nicht in Homogentisinsäure übergeht, sondern als Phenylessigsäure ausgeschieden wird. Es kann als feststehend betrachtet werden, daß die Abspaltung des Carboxyls beim intermediären Abbau der Aminosäuren erst nach der Desaminierung erfolgt. Es entsteht zunächst durch hydrolytische oder oxydative Ammoniakabspaltung aus den Aminosäuren ein Alkohol oder eine Ketonensäure, durch weitere Aboxydation der endständigen Carboxylgruppe die um ein Kohlenstoffatom armere Fettsäure.

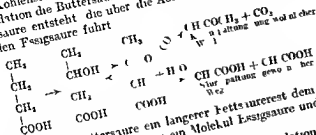
Die Möglichkeiten, welche die bisherigen Forschungen für den Aminosäureabbau wahrscheinlich gemacht haben, sind in folgendem Schema an dem Beispiel des Alanins zusammengestellt.



Um das weitere Schicksal der desaminierten Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel zu verstehen, müssen wir uns vergegenwärtigen, wie die Fettsäuren im Stoffwechsel abgebaut werden, da der nach der Desaminierung und Decarboxylierung verbleibende um ein Kohlenstoffatom armere Rest eine Fettsäure darstellt. Der Abbau der Fettsäuren wird beim intermediären Stoffwechsel eingehend besprochen werden. Hier sei nur vorweggenommen, daß die langgliedrigen geradlinigen Fettsäuren wie die Palmitin-, Stearinsäure oder Ölsäure nach den grundlegenden Feststellungen von Knoop²⁷ nicht von einem Kohlenstoff zum

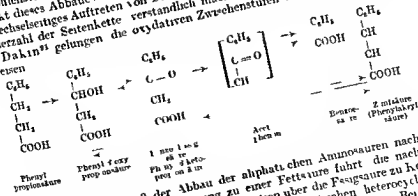
Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

anderen Kohlenstoff abbrennen sondern daß die Oxydation in der Weise erfolgt daß sie am β Kohlenstoffatom einsetzt und unter Abspaltung von Essigsäure zu der um zwei Kohlenstoffatome armeren Fettsäure führt. Wenn wir als Prototyp dieser β Oxydation die Buttersäure anführen so sehen wir daß aus Buttersäure β Oxybuttersäure entsteht die über die Acetessigsäure durch Saurespaltung zu zwei Molekule Essigsäure führt.



rde an Stelle der Buttersäure ein längerer Fettsäurerest dem Abbau unter gen so wurden durch β Oxydation ein Molekül Essigsäure und eine um zwei Kohlenstoffatome armerere Fettsäure entstehen.

Den Nachweis für die Allgemeingültigkeit der β Oxydation der Fettsäuren in intermediären Stoffwechsel hat Knop dadurch erbracht daß er Benzolterivate mit langgliedrigen Fettsäuren in der Seitenkette verführte. Es zeigte sich daß diejenigen Substanzen welche in der Seitenkette eine ungerade Zahl von Kohlenstoffatomen haben wie die Phenylalaninsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ Phenylpropionsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ zu Benzoesäure verbrannt werden während die Substanzen mit einer geraden Zahl von Kohlenstoffatomen in der Seitenkette wie Phenylacetonsäure $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ zu Phenyllessigsäure oder Hippursäure (Benzoylglykokoll) oder Phenaceturssäure (Phenylacetylglukoll) wurde bei diesen Substanzen mit langgliedriger Seitenkette entweder als Hippursäure (Benzoylglykokoll) oder Phenaceturssäure (Phenylacetylglukoll) wurde bei diesen Substanzen ein Kohlenstoff nach dem anderen aboxydiert wurde so wurde als einziges Endprodukt dieses Abbaues die Benzoesäure in Erscheinung getreten sein und nicht ein wechselseitiges Auftreten von Benzoesäure und Phenyllessigsäure je nach der Gliederzahl der Seitenkette verstandlich machen. Zudem ist es Friedmann²⁰ und Dakin²¹ gelungen die oxydativen Zwischenstufen der β Oxydation nach zuweisen



Wir haben gesehen daß der Abbau der aliphatischen Aminosäuren nach der Decarboxylierung zu einer Fettsäure führt die nach den Pegeln des Fettsäureabbaues durch β Oxydation über die Essigsäure zu Kohlenstoff und Wasser verbrannt wird. Bei den aromatischen heterocyclischen Aminosäuren gilt für die Seitenkette der gleiche Abbaumechanismus. Bei keiner der aromatischen und heterocyclischen Aminosäuren kommt es zur Ausscheidung von größeren Mengen ringhaltiger Körper im Urin. Es müssen bei diesen Sub-

stanzen nicht nur die aliphatischen Seitenketten abgebaut werden es muß im intermediären Stoffwechsel die Aufspaltung der Ringsysteme möglich sein. Für den Benzolring des Phenylalanins und Tyrosins wissen wir das sicher den Mechanismus der Aufspaltung des Benzolrings soll bei der Alkaptonurie näher eingegangen werden (s. S. 120).

Über das Schicksal der anderen ringförmigen Aminosäuren des Hists und des Tryptophans sind wir hinsichtlich der Aufspaltung des Rings wenig unterrichtet. Aus der Tatsache daß normalerweise keine größere Menge dieser Eiweißspaltprodukte ausgeschieden wird ist zu entnehmen daß sie der dem Histidin zugrunde liegende Imidazolring als auch der Indolring des Tryptophans im intermediären Stoffwechsel aufgebrochen werden. Hotake¹² gab Hunden 2—3 Wochen lang täglich 5—12 g Histidin als Chlorhydrat das zum größten Teil als Urokaninsäure



Urokaninsäure

ausgeschieden wurde. Bei der Durchblutung von Hundeleber mit Tryptophan entsteht in gleicher Weise wie bei der Durchblutung mit Indolbrenztraubensäure Kynurensäure (Natsuoka¹³).



Kynurensäure

Eine besondere Erwähnung bedarf noch der Abbau des Arginins. Das Arginin und zwar das d-Arginin wird in der Leber zu Ornithin und Harnstoff zerlegt. Es ist bis jetzt nicht gelungen, das Arginin im Harn zu finden. Bei der Durchblutung der Leber mit inaktivem Arginin (Felix¹⁴) wird Arginin vollständig verbrannt, eine Möglichkeit die nur dadurch gegeben scheint, wenn ein anderer Weg des Abbaues für das Arginin noch möglich ist. Bei Verfütterungsversuchen von Arginin sah man die Kreatininausscheidung ansteigen. Es scheinen jedoch die Versuche nicht eindeutig zu sein, obgleich ein Zusammenhang des Kreatinins und des Arginins sehr wahrscheinlich ist. Diesen Punkt soll beim Kreatinstoffwechsel noch einmal ausführlich abgegangen werden.

Fasse ich die Hauptzüge des Abbaues der Aminosäuren im intermediären Stoffwechsel noch einmal zusammen, so sehen wir folgenden Ablauf der Reaktion. Zuerst Desaminierung in α -Ketosäure oder hydrolytisch unter Bildung einer α -Ketosäure oder hydrolytisch unter Bildung einer α -Oxysäure. Nach

so daß
1. Kohlenstoff
mehr
tzen

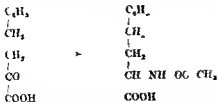
Es erfolgt jetzt noch mehr
Carboxyl. Es entsteht
sich in ein Molekül
aufzuspalten. Bei
entstehen auf diese Weise

Fettsäuren, die nuremehr drei Kohlenstoffatome verkettete enthalten. Diese im Stoffwechsel immer wiederkehrende Kette von drei Kohlenstoffatomen ist die Brücke, die vom Eiweiß zum Zucker und Fettstoffwechsel führt. Entsteht bei dem Abbau der α Aminosäuren mit einer Kette von einer geraden Zahl von C-Atomen eine Fettsäure mit vier Kohlenstoffatomen das Buttersäureradikal, so wird die Buttersäure, saure und weiterhin suchungen von Bon möglichst langen aliphatischen Aminosäuren die in der Aminogruppe mit Benzolsulfosaure und Methyl substituiert waren erwiesen aufs neue den Mechanismus der β -Oxydation.

Es ist bereits wiederholt zum Ausdruck gekommen daß der Organismus aus dem Nahrungseiweiß d. h. aus den einzelnen resorbierten Aminosäuren, ^{Synthese von Aminosäuren im Organismus} r synthetische Prozeß wird vom Organismus wesentlichen Energieverbrauch. Es ergibt Organismus auch die Bausteine zu dieser sauren synthetisch aufbauen oder ist er

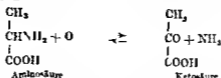
Es sei hier vorweggenommen, daß sauren synthetisieren kann, aus Phenylalanin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin sowie Cystin, Lysin und Arginin. Bei diesen Aminosäuren, deren Zufuhr notwendig ist, kann der Organismus die Synthese des Kohlenstoffskeletts nicht ausführen. Der Vorgang der Aminierung ist für alle α Aminosäuren prinzipiell derselbe. Ausnahmen machen nur die Diaminosäuren Lysin und Arginin. Der Aufbau des Kohlenstoffskeletts ist hingegen fast für jede Aminosäure verschieden.

Da die Aminogruppe in den Aminosäuren außerordentlich fest verankert ^{Aminierung} ist, so daß es in vitro nur auf Umwegen gelang, die Aminosäure in eine Fettsäure überzuführen, schien es ein Vorrecht der Pflanze zu sein, Aminosäuren zu produzieren. Erst im Jahre 1910 konnte Knoop⁸⁶ eine Aminosäuresynthese im Organismus eindeutig nachweisen. Nachdem O. Neubauer⁸⁷ gezeigt hat, daß der Hauptweg der Desaminierung ein oxydativer ist und über die α Ketonensäuren führt, versuchte Knoop an Ketonensäuren die Einföhrung einer Aminogruppe vorzunehmen. Er verfütterte γ Phenyl α ketobuttersäure. Diese Substanz wurde vom Hunde in die Acetylverbindung der γ Phenyl α aminobuttersäure übergeführt. Auch die entsprechende Alkoholsäure (in diesem Falle die γ -Phenyl α oxybuttersäure) lieferte allerdings nur in geringerer Menge die gleiche Acetylaminosäure.

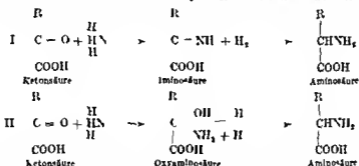
 γ Phenyl α ketobuttersäureAcetyl α amino γ phenylbuttersäure

Fast gleichzeitig mit Knoop konnte Embden⁸⁷ und seine Schüler an der durchstromten Hundeleber zeigen, daß hier aus α Keto und in Spuren auch aus α Alkoholsäuren die entsprechenden Aminosäuren entstehen. Damit war auch für die im Eiweißmolekül vorkommenden physiologischen Aminosäuren der Weg der Synthese erwiesen. Der Wiederaufbau der Aminosäure aus der Keto-

säure ist dem oxydativen Abbauprozess entgegengesetzt. Es liegt wahrscheinlich ein umkehrbarer Prozess vor



Die Tatsache, daß es Knoop** später auch gelungen ist, in vitro durch Schütteln in Gegenwart von Palladiumschwarz die Ketonsäuren mit einer Ausbeute bis zu 66% in Aminosäuren überzuführen, zeigt eindeutig, daß dieser Vorgang der Aminosäurebildung aus Ketonsäuren eine allgemeine biologische Reaktion ist. Nachdem die Aminosäuresynthese in vitro gelungen war, konnte auch der Mechanismus dieser Reaktion eindeutig aufgezeigt werden. Über den Mechanismus der Aminierung stehen zwei Möglichkeiten zur Diskussion. Bei der einen Möglichkeit bildet sich aus der Ketonsäure unter Wasseraustritt mit Ammoniak die entsprechende Iminosäure; bei der anderen Möglichkeit entsteht aus der Ketonsäure durch Ammoniak zunächst die Oxyaminosäure und daraus die Aminosäure



Knoop und Oesterlin** fanden, daß die Reaktion außer mit Ammoniak auch mit Methylamin gelingt; daß aber eine Aminierung mit Dimethylamin unmöglich ist. Aus dieser Tatsache folgt, daß die Reaktion nur auf dem ersten Wege erfolgen kann.

Unter Umständen können Aminosäuren aus Ketonsäuren entstehen. Es ist bekannt, daß Aminosäuren entstehen ständig beim Abbau der Aminosäuren. Versuche, einen Organismus mit Ketonsäuren zu ernähren, sind erfolgreich durchgeführt worden. Man muß nur darauf achten, daß die entsprechenden Ketonsäuren der ringförmigen Aminosäuren vorhanden sind.

Die zweite Frage bei der Aminosäuresynthese im Organismus ist die Frage nach der Entstehung der entsprechenden Ketonsäuren, d. h. der N-freien Skelette der Aminosäuren. Der Vorgang der Aminierung der Ketonsäuren dürfte bei allen α -Aminosäuren gleichartig sein. Mehrgestaltig ist lediglich der Aufbau des N-freien Restes. Wir haben bereits bei der Besprechung der einzelnen Aminosäuren angeführt, daß sie mit wenigen Ausnahmen (Glykoll, Prolin, Oxyprolin) als Substituenten des Alanins angesehen werden können. Die dem Alanin entsprechende Ketonsäure, die Brenztraubensäure, entsteht beim Abbau und Aufbau der Kohlenhydrate und liefert das wichtigste N-freie Skelet zur Aminosäuresynthese. Die Substituenten des Alanins können aus dem Kohlenhydrat und Fettsäurestoffwechsel stammen. Außerdem besteht die Möglichkeit des Weges einer echten C—C-Synthese. Wahrscheinlich wird der N-freie Rest im wesentlichen durch Umbau der Nahrungsaminosäuren zum Wiederaufbau des Körpers

Synthese
der N-freien
C-Skelette

erweisses verwendet. Lediglich für das Glykokoll ist es wahrscheinlich, daß eine Glykokoll wesentliche Neubildung und Synthese im Organismus ständig stattfindet. Die Ansicht von Brugsch¹⁰⁰, daß die Hippursäureproduktion des Menschen sich aus dem späteren zu erhalten, daß der nicht abn.

Glykokocholeure (Zimmermann¹⁰³) auch das N haltige Abbauprodukt des tierischen Purinstoffwechsels das Allantoin (beim Menschen werden die Purine nicht weiter abgebaut) ferner andere Aminosäuren des Eiweißmolekuls aus denen Glykokoll durch Abbau entstehen konnte herangezogen worden. Die beiden ersten mutmaßlichen Vorstufen des Glykokolls die Glykokocholeure und das Allantoin reichen bei weitem nicht aus um den möglichen Glykokollanfall zu decken. In Wirklichkeit wurde die Frage der Glykokollsynthese bei dem ersten Fall nur verschoben sein. Gegen die Annahme des Abbaues gewisser Aminosäuren zum Glykokoll spricht die bereits erörterte Tatsache, daß der Abbau der Aminosäuren zunächst mit der Desaminierung einsetzt. Es sind mannigfache Untersuchungen unternommen worden durch Verfütterung von Eiweißspaltprodukten (Osonka¹⁰⁴ Griffith und Lewis¹⁰⁵) eine direkte Bildung von Glykokoll nachzuweisen. Diese Versuche hatten alle ein negatives Ergebnis. Auch die Untersuchungen durch Kohlenhydratzufuhr die Glykokollsynthese eindeutig zu beeinflussen (Lewin¹⁰⁶ Widmark und Jensen Carlen¹⁰⁷ Griffith und Lewis¹⁰⁸) hatten an mit Glyoxylsäure und Zucker.

Zusammenfassend läßt sich sagen daß der Organismus imstande ist Glykokoll weitgehend synthetisch zu bilden und daß er sein N freies Grundmaterial für diese Synthese aus Abbauprodukten die sowohl dem Kohlenhydrat als auch dem Fettsäurereststoffwechsel entstammen hernehmen kann.

Auch die ringförmigen Aminosäuren Phenylalanin Tyrosin, Tryptophan und Histidin sind Substituenten des Alanins da in diesen Aminosäuren der Ringkörper an das β Kohlenstoffatom des Alanins geknüpft ist. Es scheint, daß der erwachsene Organismus den Benzol-, den Indol- und den Imidazolring nicht mehr synthetisieren kann. Osborne¹¹⁰ spricht von der Unmöglichkeit der „Cyclopentose“ im menschlichen Organismus. Es ist nicht ohne weiteres einleuchtend warum gerade diese Ringe vom Organismus nicht gebildet werden können, nachdem er doch stattdessen Purin- und Pyrimidinbausteine aufbaut. Es muß aber gesagt werden daß bei Fehlen der c

wurde, gilt auch für die Aminosäuren Cystin, Lysin und Arginin. Beim Cystin

Das Problem der Aminosäuresynthese im Organismus ist mit der Erkenntnis daß die oxydative Desaminierung und die reduktive Aminierung ein reversibler Vorgang sein dürfte in einem wesentlichen Punkte geklärt. Die durch Fütterungsversuche festgestellte Unmöglichkeit der Synthese gewisser ringförmiger und gewisser aliphatischer Aminosäuren kann in ihrer Auswertung noch nicht als vollständig abgeschlossen gelten.

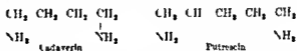
Biogene Amine
(proteinogene
Amine)

Wir haben gesehen daß im tierischen Organismus die Aminosäuren bei intakter Carboxylgruppe im intermediären Stoffwechsel desaminiert werden. Durch diesen Reaktionsablauf entstehen im intermediären Stoffwechsel aus den Aminosäuren keine Amine. Der Reaktionsablauf des Aminosäureabbaues in den pflanzlichen Organismen ist ein anderer. Hier wird zuerst die Carboxylgruppe abgespalten und dann erst die Aminogruppe. Auf diese Weise entstehen im pflanzlichen Organismus aus den Aminosäuren Amine, die in neuerer Zeit unter dem Namen biogene Amine oder proteinogene Amine zusammengefaßt werden. Diese Gruppe von Substanzen hat für den menschlichen Organismus große Bedeutung erlangt, da eine große Reihe von pathogenen Bakterien und pflanzlichen Faulnisorganen derartige Amine entstehen lassen und verschiedene dieser Amine schon in kleinster Konzentration für den Organismus differente d. h. giftige Eigenschaften besitzen.

Eine zweite nicht minder wichtige biologische Bedeutung haben die aus den Aminosäuren entstandenen Amine dadurch gewonnen, daß die wirksamen Bestandteile der Drüsen mit innerer Sekretion soweit sie uns bis jetzt bekannt sind von derartigen Aminen sich ableiten. Ein Zeichen dafür, daß auch gewisse Organe des menschlichen Organismus Aminosäuren in Amine verwandeln können.

Ptomaine

Amine, die aus Aminosäuren stammen, sind uns erstmals als Leichengifte Ptomaine bekanntgeworden. Es sind dies das Cadaverin, welches sich vom Ornithin herleitet und das Putrescin, welches sich vom Lysin herleitet.



Beide Substanzen entstehen in Leichen beim Faulen unter der Erde. Sie kommen aber auch in geringer Menge bei einer Stoffwechselkrankheit, die den intermediären Aminosäurestoffwechsel betrifft, der Cystinurie vor (s. S. 111).

In der Therapie hat man schon lange von biogenen Aminen Gebrauch gemacht, ohne sie eigentlich zu kennen. Der Extrakt des Mutterkorns, das Secale, enthält als wirksamen Bestandteil das aus dem Tyrosin entstandene biogene Amin, das Paraoxyphenyläthylamin.

OH

CH₃

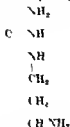
CH₂NH₂

Der Efeuextrakt, ein seit Jahrtausenden in China gebräuchliches Arzneimittel, enthält ebenfalls einen Abkömmling des Tyrosins, das Ephedrin.

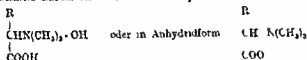




Dem aus Arginin entstehenden Agmatin ist in letzter Zeit wegen seiner Beziehungen zum Synthalin (s. S. 454) einige Bedeutung beigemessen worden

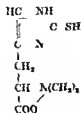


Die Betaine und Choline sind Verbindungen, die sich ihrer Struktur nach von den Aminosäuren durch Methylierung ableiten lassen. Nachdem wir wissen, daß der Organismus die Fähigkeit der Methylierung besitzt, ist es wahrscheinlich, daß er auch Betaine bilden kann, die durch vollständige Methylierung der Aminogruppe aus Aminosäuren entstehen. Der Typus eines Betains ist



Betaine und
Choline

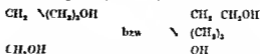
Die Betaine sind im Pflanzen- und Tierreich verbreitet. Das Anfangsglied der Reihe ist das eigentliche Betain



Das Ergothionein wurde im Schweineblut in Mengen bis zu 30 mg% und im menschlichen Blut bis zu 15 mg% gefunden.

Außer diesen α Betainen gibt es noch β und γ Betaine die sich von zwei basischen Aminosäuren durch Decarboxylierung und Methylierung herleiten. Bei der stark differenten Wirkung mancher Betaine ist es möglich daß die toxische Wirkung mancher durch Bakterienwirkung verdorbener Nahrungsmittel auf derartige Substanzen zurückgeführt werden kann.

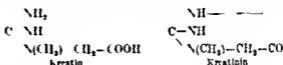
Die Choline sind die den Betainen entsprechenden Alkohole. Das Anfangsglied dieser Reihe ist das Cholin eine quaternäre Ammoniumbase welches ein Bestandteil verschiedener Lipide (s. S. 486) ist.



Die nahen strukturellen Beziehungen zu den Aminosäuren lassen eine Entstehung von Cholin aus diesen verständlich erscheinen. Karrer¹¹³ und seine Mitarbeiter konnten im Reagenzglas aus den Estern der verschiedensten Aminosäuren die entsprechenden Aminoalkohole mittels Natrium und Alkohol darstellen.

Kreatin
Kreatinin

Als Abbauprodukte des Eiweißes mit größter Wahrscheinlichkeit des Eiweißbausteins Arginin ist das Kreatin die Methylguanidinoessigsäure und das Anhydrid dieser Säure das Kreatinin anzusehen.



Das Kreatin steht als Derivat des Immoarnstoffs dem Guanidin nahe und dürfte als Guanid und ein Imidazolring vorgeb und zu den Purinen. Du vorhergehenden Kapitel

Kreatin und Kreatu alkalischer Lösung stellt sich im Gleichgewicht zu

$\text{K} - \frac{\text{Kreatin}}{\text{Kreatinin}} = 2.13$ entspricht. Bei mineral-saurer Reaktion geht Kreatin quantitativ in Kreatinin über. Bei einer gepufferten Lösung die in ihrer H^+ Ionenkonzentration dem lebenden Gewebe entspricht geht innerhalb 24 Stunden 13% des Kreatins in Kreatinin über (Hahn und Mitarbeiter¹¹⁶). Beide Substanzen dürften verschiedene funktionelle Bedeutung haben obwohl sie sich sehr leicht ineinander umwandeln können.

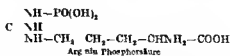
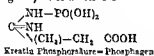
Kreatinin

des Gehaltes in der Blutflüssigkeit und im Harn. Die erste stickstoffhaltige Substanz (Kreatinin) wird bei intakter Nahrung

die absolute Menge des Kreatinins im Harn ebenso groß wie bei Eiweißzufuhr im Gegensatz zu Harnstoff der im Eiweißminimum stark vermindert ist. Folin¹¹⁸ gibt an daß das Kreatinin bei kreatininfreier Ernährung im wesentlichen ein Produkt des endogenen Stoffwechsels ist. Man kann aus diesem Grunde ähnlich wie bei der endogenen Harnsäure von einer endogenen Kreatininquote sprechen. Im Eiweißminimum ist der Harnkreatinin Stickstoff bei Männern 23—26% bei Frauen 13.6—17.6% des Totalharn Stickstoffes.

(E Krauß¹¹⁹) Shaffer¹²⁰ war der erste, der die Kreatininausscheidung in Zusammenhang mit der Entwicklung der Muskulatur des Individuums brachte.

Kreatin ist zuerst von Chevreul in der Fleischbrühe, dann von Liebig in der Muskulatur nachgewiesen worden. Im Gegensatz zum Kreatinin, das ein Schlackenprodukt ist, ist das Kreatin eine Substanz, die im intermediären Stoffwechsel in der Muskulatur funktionelle Bedeutung hat. Die Vermutung, daß das Kreatin in einer Vorstufe im Muskel enthalten ist, ist neuerdings von Fiske und Subbarow¹²¹ sowie von Eggleston¹²² aufgeklärt worden, indem diese Forscher zeigten, daß das Kreatin an Phosphorsäure gebunden (als sog. Phosphagen) enthalten ist.



Kreatin-Phosphorsäure wird bei der Muskel-tätigkeit aufgespalten und in der Erholungsphase wieder resynthetisiert. Eine der Kreatin-Phosphorsäure entsprechende Arginin-Phosphorsäure wurde in den Muskeln wirbelloser Tiere gefunden. Kreatin ist im Harn nicht regelmäßig vorhanden. Es scheint, daß das

Kreatinurie

bei Zuckerkrankheit und in kachektischen Zuständen im Harn vor. In den meisten Fällen ist bei Vorhandensein von Kreatin im Harn das Harnkreatinin vermindert (Ausnahme im Fieber). Es wäre mit irgendeiner Stoffwechselstörung ausgedehnte kausistischer Beitrag wird nicht quantitativ als Kreatinin ausgeschieden.

Dieser Umstand hat die biologische Beziehung des Kreatins zum Kreatinin sehr lange zweifelhaft erscheinen lassen. Folin¹²³ zog sogar den Schluß, daß Kreatin und Kreatinin im Stoffwechsel voneinander relativ unabhängige Substanzen sind. Diese Ansicht kann sicherlich nicht in vollem Maße aufrechterhalten werden, da lang dauernde Fütterungsversuche mit Kreatin (Benedict und

tuun scheint verschieden zu sein, je nachdem es endogen entsteht oder exogen zugeführt wird.

Es wurde bereits erwähnt, daß Shaffer¹²⁰ erstmals darauf hingewiesen hat, daß Kreatin und Kreatinin mit der Funktion der Muskulatur etwas zu tun haben müssen. Das reichliche Vorkommen von Kreatin im Muskel wies darauf hin. Seit der Entdeckung der Kreatin-Phosphorsäure weiß man, daß diese Substanz ähnlich wie das Lactacidogen mit der Kontraktion des Muskels ursächlich in

Funktion des Kreatins

Die Resultate sind verschieden. Diese Widersprüche können darin begründet sein, daß man sich über den Begriff des Muskeltonus und besonders über die zur Untersuchung gelangten Zustände des Tonus (Phetonus, Reflextonus, tetanische Dauerkontraktion) nicht einheitlich verhält. Die Theorie von Burridge¹²⁴ und von Tiegs¹²⁵, wonach Kreatin die auftretende Milchsäure neutralisieren

soll, ist unbewiesen. Die Beziehungen der Muskel-tätigkeit zur Kreatininausscheidung wurden von den verschiedensten Autoren untersucht. Auch hier sind die Ergebnisse nicht einheitlich. Im wesentlichen fanden aber die Untersucher (Hoogenhuyze¹³⁰, Shaffer¹³¹, Burger^{132a}), daß während der Muskel-tätigkeit eine gesteigerte Kreatininausscheidung einsetzt. Besonders bei Erhöhung des Muskeltonus (militärisches Strammstehen) wurde Kreatinin vermehrt gefunden. Im Schlafe bei vermindertem Tonus, sinkt die Kreatininausscheidung.

Die Erkenntnis, daß Kreatininausscheidung mit dem Muskelstoffwechsel in Beziehung steht, hat dazu geführt, bei einer Reihe von pathologischen Zuständen die Kreatininausscheidung zu untersuchen. Bei allgemeiner Muskelschwäche ist die Kreatininausscheidung niedrig. Die von Burger^{132b} gezeigte Paralleltät zwischen Kreatininausscheidung und Muskelmasse ist durch die

E Krauß¹³³ einen beträchtlich gesteigerten Kreatininquotienten bei einem fieberlosen Spättetanus. Aus den bei pathologischen Zuständen gewonnenen Erkenntnissen über den Kreatin- und Kreatinstoffwechsel läßt sich nur sagen,

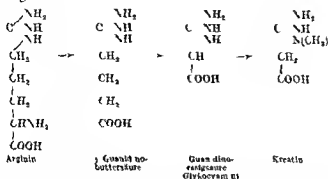
Klärung der Frage, inwieweit das Kreatin mit dem Tonus der Muskulatur in Beziehung zu setzen ist. Sie erwiesen lediglich, daß die Muskelkontraktion als solche zur Kreatin-Phosphorsaure Beziehung hat.

Die Tatsache, daß im Fieber eine erhöhte Kreatininausscheidung gefunden wurde und daß im Hunger und bei Kohlenhydratmangel sich eine Kreatinurie einstellt, deutet darauf hin, daß alle Zustände, bei denen ein größeres Kohlenhydratbedürfnis vorhanden ist, auf den Kreatin- und Kreatinstoffwechsel einwirken. Sowohl die Mehrausscheidung von Kreatin im Fieber als auch die Hungerkreatinurie verschwindet, wenn genügend Kohlenhydrat gegeben wird (Cathcart¹³⁴). Auch nach Darreichung von Zuckerbildnern verschwindet die Kreatinurie. In gleichem Sinne sprechen die Versuche von Pekelharing¹³⁵, der bei Einspritzung von Kreatin bei Hungertieren eine viel größere Kreatin-ausscheidung fand als bei wohlgenährten Versuchstieren. Auch die bei schwerem Diabetes auftretende Kreatinurie dürfte im Sinne eines Zuckermangels zu deuten sein. Über den Mechanismus der gesteigerten Ausscheidung mangelt es an sicheren Angaben. Man hat die Frage geprüft, ob die bei Kohlenhydratmangel auftretende Kreatinurie ursächlich für die Kreatinurie anzusehen ist. Auch Alkalose verursacht Kreatinurie. Alk.

macht werden

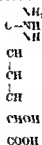
Vorstufen des Kreatins und Kreatinins im Organismus weiß man bis heute keine eindeutigen Angaben zu machen. Die nächstliegende Möglich-

dieser Richtung



Die Versuche durch übermäßige Zufuhr von Arginin (Jaffé¹³⁶ Baumann und Marker^{137a} Baumann und Rines^{137b} Lieben und Lászlo¹³⁸ Rose und Cook¹³⁹) eine Vermehrung des Harnkreatins oder Harnkreatinins zu erzielen sind nicht eindeutig. Verfütterungsversuche von Arginin an Säuglingen die von Gyorgy und Thannhauser¹⁴⁰ zum Nachweis einer Purinbildung aus Arginin unternommen wurden zeigten keine Vermehrung des Harnkreatins. Thoma¹⁴¹ zieht aus diesen negativen Ergebnissen den Schluß daß der Arginin-Komplex des Eiweißes bereits eine Umwandlung zu Kreatin erfahren dürfte solange er noch innerhalb des Proteinmolekuls gebunden ist. Diese Ansicht die bereits von Seemann¹⁴² geäußert wurde entbehrt bisler der experimentellen Begründung.

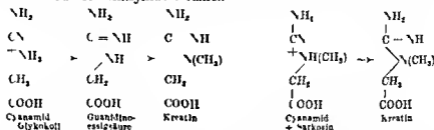
Die neueren Untersuchungen von Felix¹⁴³ und seinen Mitarbeitern zeigen daß die dem Arginin entsprechende Alkoholsäure die Argininsäure beim Kanin



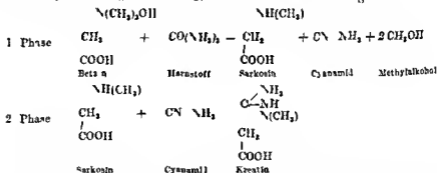
chen und Hund eine Vermehrung der Kreatinin- und Kreatinausscheidung bewirkt. Damit ist wieder das Arginin als Muttersubstanz der Kreatinkörper wahrscheinlich geworden. Es ist aber das Problem der Kreatinbildung aus Arginin damit in keiner Weise gelöst.

Die Betrachtung der quantitativen Verhältnisse macht es schwer die Muttersubstanz des Kreatins lediglich im Arginin zu suchen. Im Eiweißminimum wird nach F. Krauß¹⁴⁴ beim Mann 23–26% also annähernd ein Viertel des Total Stickstoffs als Kreatin-Stickstoff ausgeschieden. Der Arginin-Stickstoff der Körperproteine ist höchstens auf 12% des Gesamtweiß-Stickstoffs zu schätzen. Zieht man in Rechnung daß ein Teil des Arginins durch Arginase zerlegt wird und für die Kreatinbildung nicht in Frage kommt so kann man

aus dieser zahlenmäßigen Überlegung ableiten, daß ein großer Teil des Kreatins nicht aus dem Arginin stammen kann. Von den Bruchstücken des Eiweißmoleküls, die ein Viertel des Gesamteiweiß Stickstoffs ausmachen und als Muttersubstanzen des Kreatins mit in Frage kommen, ist eigentlich nur das Glykokoll anzusehen. Im Übergang von Glykokoll in Kreatin ist durchaus möglich. Im Reagenzglas entsteht durch Einwirkung von Cyanamid auf Glykokoll Guanidinesäure. Durch einfache Methylierung wurde Guanidinoessigsäure in Kreatin übergehen können. Es konnte zunächst auch eine Methylierung des Glykokolls zu Monomethylglykokoll (= Sarkosin) führen und dann erst durch Cyanamid zur Kreatinsynthese führen.



Fujinuma¹⁴¹ hat durch gleichzeitige Injektion von Sarkosin und Harnstoff bei Kaninchen eine bedeutende Steigerung des Kreatins erzielt. Die einzige Schwierigkeit für die Annahme einer solchen Synthese im Stoffwechsel ist die Entstehung von Cyanamid im Organismus. Immerhin ist die Bildung von Cyanamid aus Harnstoff oder aus dessen Vorstufen möglich. Auch die von Riesser¹⁴⁵ angenommene Bildung des Kreatins aus vollständig methyliertem Glykokoll dem Betain hatte eine ähnliche Reaktion zur Voraussetzung:



In gleicher Weise wie aus dem Betain könnte auch aus dem in den Lipoiden vorgebildeten Cholin Kreatin entstehen. Riesser¹⁴⁵ hat nach Cholininjektionen den Kreatingehalt der Muskeln steigen sehen und auch eine Vermehrung der Kreatinausscheidung erzielt. Merkwürdigerweise fanden Abderhalden¹⁴⁶ und seine Mitarbeiter bei gleichzeitigem Zusatz von Cholin und Arginin zu einem Gemisch von Muskel und Leberbrei eine Kreatinanreicherung. Aber auch diese Ausschläge sind so gering, daß man eindeutige Puckschlüsse auf die Kreatinbildung nicht ziehen kann.

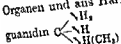
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Arginin nicht die einzige Vorstufe des Kreatins im Organismus sein kann und daß noch andere Eiweißbausteine wahrscheinlich das Glykokoll und seine Methylierungsprodukte als Muttersubstanz für das Kreatin und Kreatinin in Frage kommen.

Die von Benedict¹⁴⁷ geäußerte Vorstellung, daß das Harnkreatin erst in der Niere gebildet wird, ist durch den Nachweis von Kreatinin in den Körper

lässigkeiten widerlegt. Die Niere ist das Ausscheidungsorgan für das Kreatinin. Nachdem oben bereits gesagt wurde, daß die Menge des ausgeschiedenen Kreatinins im wesentlichen sich in seinen täglichen Quantitäten nicht ändert, ist die von O. Neubauer¹⁴⁴ vorgeschlagene Methode der Belastung mit Kreatinin als Nierenfunktionsprüfung als eine beachtenswerte klinische Methode eingeführt worden. Bei Nierenfunktionsstörung leidet neben der Harnsäureausscheidung die Kreatininausscheidung am frühesten und eine Störung der Nierenfunktion wird daher durch eine Belastung frühzeitig klinisch verwertbare Ausschlüsse geben. An Stelle der Belastung kann man auch die einfachere Kreatininbestimmung im Blutserum ausführen. Der normale Wert im Blutserum ist 1,5—2,5 mg%. Höhere Werte als 2,5 mg% sind im Sinne einer Nierenstörung aufzufassen.

Zweifellos bestehen auch von Seiten der endokrinen Drüsen Beziehungen zum Kreatin und Kreatininstoffwechsel. Die zahlreichen Angaben in der Literatur sind aber so diffus und widersprechend, daß man nur Zusammenhänge (Epithelkörperchen, Sexualdrüse) annehmen, aber über die eigentlichen Zusammenhänge wenig Positives aussagen kann.

Außer Kreatin und Kreatinin sind noch andere Guanidinbasen aus tierischen Organen und aus Harn isoliert worden. Hier ist zu erwähnen das Monomethylguanidin



und das asymmetrische Dimethylguanidin

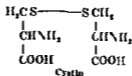


sowie Ingeland¹⁵⁰ isolierten das Monomethylguanidin aus Harn. Auch das asymmetrische Dimethylguanidin ist von Ingeland aus Harn isoliert worden. Aus dem Befunde, daß diese Basen von Hoch¹⁵¹ im Harn von Hunden denen die Epithelkörperchen entfernt wurden, in größerer Menge gefunden wurden, zogen Noel Paton und Findlay¹⁵² den Schluß, daß es sich nach Epithelkörperchenextirpation auf das Vorhandensein einer Hypothese, die in

ausgelöst werden konnte. Randa und Liegmann¹⁵⁴ daß diese Basen im Harn nicht vorkommen. Da Harn entstehen und primär im Harn nicht vorkommen, ist es wahrscheinlich, daß geringe Mengen Guanidinbasen auch im Harn vorkommen können. Die Schlußfolgerung, aber daß bei Epithelkörperchenextirpation und Tetanie ein ursächlicher Zusammenhang mit dem Auftreten der Guanidinbasen vorhanden wäre, erscheint nach den vorliegenden Resultaten sehr fraglich. Auch für die von Frank, Stern und Nothmann¹⁵⁵ gemachte Hypothese, daß diese Basen im intermediären Stoffwechsel aus Kreatin entstehen und für den physiologischen Muskeltonus als tonisierende Substanzen anzusprechen sind, ist bisher kein eindeutiger Beweis erbracht.

Die Cystinurie ist wie ihr Name sagt durch Ausscheidung von reichlichen Mengen von Cystin bedingt. Die Mengen von Cystin, welche zur Ausscheidung kommen, können bis zu 18 g pro die betragen. Es ist leicht verständlich, daß bei derartigen großen Mengen einer sehr schwer löslichen Substanz die in den ableitenden Harnwegen bereits ausfällt der Steinbildung Vorschub geleistet wird. Die Steinbildung war es auch, welche zur Entdeckung des Cystins führte. Wollaston² beschrieb im Jahre 1810 zum ersten Male einen Cystinstein, aber erst in neuerer Zeit wurde die Herkunft des Cystins aus dem Eiweißmolekül durch Morner¹⁵⁶ und Limben¹⁵⁷ erkannt und die Pathogenese der Cystinurie als Störung des intermediären Cystinabbaues klargelegt. Das Cystin ist wie bereits bei der Zusammensetzung des Eiweißmoleküls besprochen wurde, der

Hauptträger des Schwefels im Eiweißmolekül Es ist ein Alanin mit einer Sulfhydrylgruppe Man glaubte daß von dem Cystin (Neuberg und Mayer¹²⁹ zwei isomere Verbindungen vorkommen von denen das eine das Steincystin sei Emil Fischer und Suzuki¹³⁰ wiesen nach daß Cystin aus Roßhaar und aus Stein



Inwieweit das Glutathion bei der Cystinurie in die Abbaustörung mit einbezogen ist ist bisher nicht untersucht

Beim normalen Abbau des Cystins erscheint der in ihm enthaltene Schwefel im Harn in oxydierter Form als SO_4 Ion mit Alkalien zu schwefelsauren Salzen vereint

oder der

scheinlich

bei oraler Gabe von mehreren Gramm Cystin $\frac{1}{2}$ als Sulfat $\frac{1}{2}$ als sog Neutral schwefel aus Auch beim Cystinuriekranken wird ein Teil des endogen entstehenden

scheidet es

Untersucht

Untersucher fanden daß ein beträchtlicher Teil des per os zugeführten Cystins

(Shaffer¹³¹ und Shirley Hele¹³²)

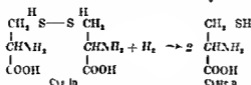
stainurie scheint fürs erste in der Ab

normalerweise sehen wir nach Cystin

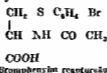
Urin gleichzeitig mit der Harnstoff

ausführung erfolgt Es dürfte dabei zu wahrscheinlich sein daß Deaminierung und Lösung des Schwefels aus der Disulfidbindung ziemlich gleichzeitig am Cystinmolekül erfolgt

Der Reaktionsmechanismus der Abspaltung der Schwefelgruppe kann nach zwei Arten verlaufen Durch Reduktion von Cystin kann das Cystein entstehen



Für diese Art der Reaktion wäre zu beachten daß verfüttertes Cystin beim Cystinkranken als Cystin ausgeschieden wird eine Reaktion der eine Oxydation im Organismus zum Disulfid zugrunde liegt Für die Möglichkeit eines intermediären Auftretens von Cystein scheint die Tatsache zu sprechen daß bei Verfütterung von Halogenbenzolen sog Mercaptursäuren auftreten Die Mercaptursäuren sind Abkömmlinge des Cysteins bei denen die Aminogruppe acetyliert ist



Für das intermediäre Auftreten von Cystein kann auch der von Lewis und McGinty¹³³ beim Kaninchen erhobene Befund gelten daß bei oraler Zufuhr Phenyluraminocystin im Harn als Phenyluraminocystein erscheint

Die oxydative Aufspaltung des Cystinmolekuls führt im Reagenzglas, wie Friedemann¹⁴⁴ zeigen konnte, zur Cysteinsäure



Beim Erhitzen der Cysteinsäure in wässriger Lösung unter Druck entsteht, wie der gleiche Forscher zeigen konnte, das der Cysteinsäure entsprechende Amin, das Taurin



Das Taurin ist eine physiologisch im Körper entstehende Substanz die mit Chol

von Cholsäure bedingt aber keineswegs wie irrtümlich in der Literatur angegeben wird eine Mehrausscheidung von Taurocholsäure

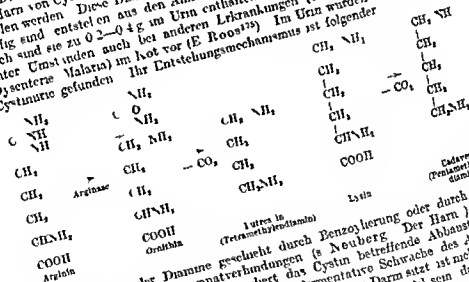
Aus diesen experimentellen Befunden geht hervor daß im Tierkörper die Lösung der Disulfidbindung im Cystin sowohl auf oxydativem Wege (Taurinbildung) als auf reduktivem Wege (Cystein) vor sich gehen kann. Bisher kann man nicht mit Sicherheit entscheiden welcher von den beiden Wegen für den

stellung Eppingers¹⁴⁶ in der Leichengalle eines Cystinuriekranken die eine normale Menge einer schwefelhaltigen Gallensäure wahrscheinlich Taurochol saure enthielt, dafür, daß bei dem Cystinuriekranken der oxydative Weg über von Altmann¹⁴⁷
erkranken ebenso
Galle entspricht

Untersuchungen lassen aber keinen Rückschluß auf die quantitativen Verhältnisse zu. Die Frage ob die oxydative Aufspaltung des Cystinmolekuls, die zur Taurinbildung führt teilweise gestört ist ist durch diese Versuche nicht entschieden, obwohl es wahrscheinlich ist daß die Störung bei der Cystinurie nicht durch eine Behinderung des Weges der zum Taurin führt, verursacht ist.

Von besonderem Interesse ist die Frage ob die Lösung der Disulfidbindung im Cystin vor oder nach der Abspaltung der Aminogruppe statthat. Die Bindung der Cholsäure an der Aminogruppe im Taurin weist darauf hin, daß bei der oxydativen Spaltung eine Lösung der Disulfidbindung vor der Desamidierung

vor
C
is
o
keit c
die A
durch
wiedc

[illegible]

Der Nachweis der Diamine geschieht durch Benzoylierung oder durch Darstellung der Phenylisocyanatverbindungen (s. Neuberg, Der Harn). Die Cystinurie ist demnach keine isoliert das Cystin betreffende Abbaustörung, sondern eine allgemeine, wahrscheinlich fermentative Schwäche des Abbaues aller Aminosäuren. Die Ansicht, daß diese Störung im Darm sitzt ist nicht stichhaltig. Es kann nach den vorliegenden Befunden kein Zweifel sein, daß wir es mit einer intermediären Stoffwechselstörung zu tun haben.

Wir unterscheiden 1. leichte Fälle von Cystinurie, bei denen nur Cystin nach Belastung mit Lysin und Arginin auftritt und 2. Fälle mit Cystinurie und anderen Aminosäuren und Diaminen. Der letztere Fall ist nach Belastung mit Lysin und Arginin auch bei Erwachsenen beobachtet worden. Er wird als angeborene Störung angesehen.

Die Cystinurie ist sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen beobachtet worden. Bei den meisten Kranken dürfte es sich um eine angeborene Störung handeln. Das familiäre Auftreten weist darauf hin, daß es sich um eine erbliche Konstitutionsanomalie handelt. Die Störung betrifft meist Männer.

Außer bei der richtigen Cystinurie kennen wir die Ausscheidung von Cystin im Harn noch bei der akuten gelben Leberatrophie wo wir das Cystin neben Leucin und Tyrosin finden. Ich konnte wiederholt bei schwerstem Salvarsan-ikterus im Harn Cystin nachweisen. Auch bei Phosphorvergiftung wurde Cystin im Harn festgestellt. Nachdem Kaufmann¹⁷⁶ und Abderhalden¹⁷⁷ erstmals bei einem 21½ Monate alten Kind in L¹ filtrat festgestellt haben ist diese Beobachtung wiederholt gemacht und in neuester Zeit von Umber¹⁷⁸ vermutet daß derartige Cystinurie auch bei konstitutioneller Cystinurie vorkommen und zu entzündlichen Infiltraten in der Muskulatur führen konnten.

Das klinische Bild der Cystinurie ist vollständig uncharakteristisch. Der Unbefund der eindeutigen sechseckigen Krystalle deren Form der Benzolformel außerordentlich ähnlich ist oder die Ausscheidung von weißlichem

und Störungen des kolloidalen Milieus des Harnes in Frage. Die Cystinsteine können entweder reine Cystinsteine sein oder auch beiechten von anderen Harnsalzen enthalten. Es braucht durchaus nicht bei jeder Cystinurie zur Steinbildung zu kommen. So hatte von fünf cystinurischen Familien mitgliedern die Looney, Berglund und Graves¹⁶¹ beschrieben nur eine Person Steine.

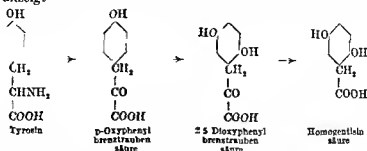
Cystin ist wie in amerikanischen Tierversuchen festgestellt wurde eine Aminosäure die der Körper selbständig nicht synthetisieren kann und die im Nahrungseweiß enthalten sein muß. Da beim Cystinuriker keine komplette Störung des Cystinabbaues vorliegt und immer noch Teile des mit der Nahrung zugeführten Cystins verwertet werden kommt es nicht zu schweren Allgemeinstörungen des Wachstums und der Ernährung. Die intermediäre partielle Abbaustörung welche bei den bisher beobachteten menschlichen Cystinurikern vorlag ist eine ungefährliche Erkrankung sofern nicht durch Infektion der ableitenden Harnwege schwere Störungen verursacht werden.

Diagnostisch bildet die Cystinurie wegen des charakteristischen Harn

Teilen Aceton Alkohol und Ather versetzt nachdem mit Essigsäure angesäuert wurde Beim Stehen krystallisiert das Cystin in charakteristischen krystallen aus

hochste	—	die	und	ist	es	zu	Isidor und Klemmerer	183
zeiger							oren	
schlig							hen	
Medie							zu	
alkali							bei	

ein Stehenbleiben des intermediären Stoffwechsels bei einem normalen Zwischenprodukt anzeigt



Wir haben bei der Alkaptonurie die Möglichkeit, den normalen Abbau einer Aminosäure, speziell den Abbau des Tyrosins zu studieren, da nur normale Zwischenprodukte

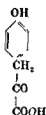
O Neubauer¹⁰²

schritten Waro

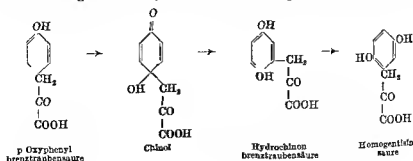
so mußte beim Tyrosin das entsprechende Amin, das Tyramin, die Homogentisin saureausscheidung erhöhen. In gleicher Weise mußte dies auch für den ent

hier
ie ist
mino
erung

Die hydrolytische Desaminierung zur
abstanzen ist ein Homo
wird vielmehr nur durch
die Paraoxyphenylbrenz
e¹⁰⁴⁾

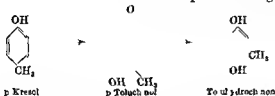


Durch diese bei der Alkaptonurie gewonnene Erkenntnis folgert Neubauer¹⁰² mit Recht, daß bei allen Aminosäuren die Desaminierung im intermediären Stoffwechsel vorwiegend eine oxydative Desaminierung ist

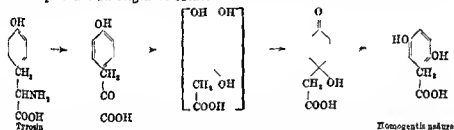


Der Weg
geht über zwei
traubensäure 1
Übergang eine

Hydrochinon eine Umlagerung der Substituenten am Benzolring Eine ähnliche
Kresol durch Oxydation mit Superoxyden
gestellt daß die Umlagerung von p Kresol
über das p Toluchinol geht

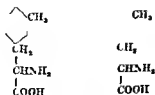


Überträgt man diese Reaktion mit Erich Meyer²⁰⁶ und E. Friedmann²⁰⁷
auf die Homogentisinsäurebildung aus p Oxyphenylbrenztraubensäure so wurde
diese Reaktion über das Chinol der p Oxyphenylbrenztraubensäure laufen wie
Thannhauser²⁰⁸ dies durch Oxydation von Tyrosin im Reagenzglas mit
Kalumpersulfat zu zeigen versuchte



Es ist die Frage zu erörtern ob nicht die endständige Carboxylgruppe zuerst
aboxydiert wird und die Chinolbildung bei der so entstehenden p Oxyphenyl
essigsäure einsetzt
essigsäure führen d
als Zwischenprodukt
saure hingegen (Nei
ist das normale Zwischenprodukt

Chinole sind bisher im Organismus als Zwischenprodukte nicht gefunden
worden eine Tatsache die durch die große Geschwindigkeit mit der Chinole in
Hydrochinon übergehen erklärt ist



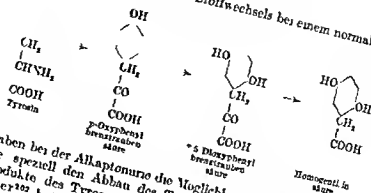
Der Eiweißstoffwechsel
ein Stehenbleiben des intermediären Stoffwechsels bei einem normalen Zwischenprodukt anzeigt

OH

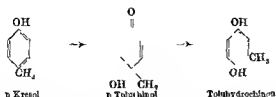
OH

CH₂

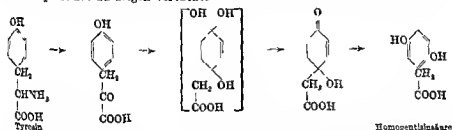
HO



Wird die p-Oxyphenylbrenztraubensäure zur Homogentisinsäure verwandelt, so verlangt der Übergang eines in Parastellung substituierten Phenols in ein substituiertes B.

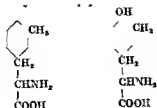


Überträgt man diese Reaktion mit Erieb Meyer²⁰⁶ und E. Friedmann²⁰⁷ auf die Homogentisinsäurebildung aus p-Oxyphenylbrenztraubensäure, so wurde diese Reaktion über das Chinol der p-Oxyphenylbrenztraubensäure laufen, wie Thannhauser²⁰⁸ dies durch Oxydation von Tyrosin im Reagenzglas mit Kaliumpersulfat zu zeigen versuchte

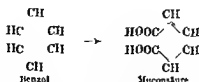


Es ist die Frage zu erörtern, ob nicht die endständige Carboxylgruppe zuerst aboxydiert wird und die Chinolbildung bei der so entstehenden p-Oxyphenyl-essigsäure einsetzt. Essigsäure führen, d. als Zwischenprodukt saure hingegen (Neubauer²⁰⁹) geht vollständig in Homogentisinsäure über und ist das normale Zwischenprodukt.

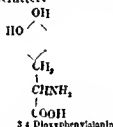
Chinole sind bisher im Organismus als Zwischenprodukte nicht gefunden worden, eine Tatsache, die durch die große Geschwindigkeit mit der Chinole in Hydrochinon übergehen, erklärt ist. Zu der Bildung eines p-Chinols gehört die zur Seitenkette para-ständige



Aber obgleich beide Substanzen nicht über das normale Zwischenprodukt, über

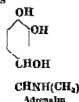


Das Zustandekommen der Muconsäure zeigt eindeutig, wie aus den oben stehenden Formeln ersichtlich ist, daß der Benzolring über das o Chinon im intermediären Stoffwechsel aufgebrochen werden kann. Fromherz und Hermanns²¹⁰ haben im weiteren Verfolg dieser Idee ein Brenzcatechinderivat des Phenylalanins im Tierversuch verfüttert



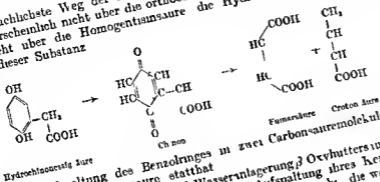
Bei diesen Versuchen wurde gefunden, daß dieses Dioxyphenylalanin (Brenzcatechinphenylalanin) beim Tier genau so verbrannt wird wie die p-Oxyphenylbrenztraubensäure. Die Substanz muß also auf dem Wege der orthochinoniden Aufspaltung des Benzolringes abgebaut werden, wie Hermanns²¹⁰ zeigten im Gegensatz zu Neubauer²⁰²

traubensäure beim Alkaptonuriker übergeht. Die Untersucher schließen daraus, daß die Substanz beim Alkaptonuriker auf einem anderen Wege als über die parachinonide Aufspaltung abgewandelt wurde. Dieser Schluß ist nicht zwingend, da die alkaptonurische Störung keine komplette zu sein braucht und immer noch gewisse Mengen von p-Oxyphenylbrenztraubensäure durch die parachinonide Aufspaltung des Benzolringes abgewandelt werden können. Hingegen dürfte die von Fromherz und Hermanns²¹⁰ festgestellte Tatsache, daß bei normalen Tieren Brenzcatechinphenylalanin abgebaut wird, ferner, daß die in Parastellung substituierten Phenylalanine abgebaut werden, die Annahme berechtigt erscheinen lassen, daß eine orthochinonide Abwandlung substituierter Benzole nach dem Vorgang der Muconsäurespaltung möglich ist. Im gleichen Sinne spricht auch das physiologische Vorkommen von Brenzcatechinderivaten, von denen hier nur Adrenalin hervorgehoben sei, im Organismus



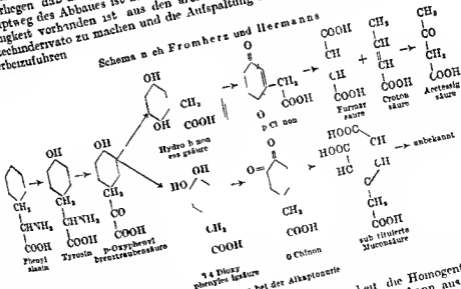
Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

Der hauptsächlichste Weg der Aufspaltung des Benzolkerns im Organismus erfolgt wahrscheinlich nicht über die orthochemide Oxydation zur Muconsäure, sondern geht über die Homogentisinsäure die Hydrochinnonsäure zum p-Chinon dieser Substanz



worauf die Aufspaltung des Benzolringes in zwei Carbonsäuremoleküle die Fumarsäure und die Crotonsäure stattfindet. Aus der Crotonsäure entsteht durch Wasseranlagerung β -Oxybuttersäure. Die aromatischen Aminosäuren geben also bei der Aufspaltung ihres Kerns im intermediären Stoffwechsel ein Bild. Wir haben gesehen, daß die aromatischen Aminosäuren auf zwei Wegen abgebaut werden können: von denen der eine über die orthochemide Aufspaltung von der Hydrochinnonsäure (Homogentisinsäure) zur Fumarsäure und Crotonsäure führt. Es dürfte keinem Zweifel unterliegen, daß die p-chinonide Aufspaltung der aromatischen Aminosäuren der Hauptweg des Abbaues ist und daß nur in gewissen Zellgruppen die spezifische Fähigkeit vorhanden ist, aus den aromatischen Eiweißspaltprodukten Brenzcatechinderivate zu machen und die Aufspaltung des Ringes über Orthochemide herbeizuführen.

Schema nach Fromherz und Hermanns



Sitz der Störung bei der Alkaptonurie

Die Störung bei der Alkaptonurie muß in der Unfähigkeit der Homogentisinsäure weiter abzubauen liegen, da der Alkaptonuriker keine aus dem Hydrochinnon aus irgendwelchen Gründen das substituierte p-Chinon nicht bilden

das ist
Alkaptonurie
Hydrochinnon
p-Chinon
Fumarsäure
Crotonsäure
Acetessigsäure
substituierte Muconsäure
unbekannt

Die Unfähigkeit der p Chinolbildung ist die Störung bei der Alkaptonurie. Diese Störung ist meistens keine komplette, da ein großer Teil der Kranken wechselnde Mengen Homogentisinsäure ausscheidet.

Diese Deutung der Stoffwechselstörung bei der Alkaptonurie ist bisher

verschwunden. Katsch²¹² konnte zeigen, daß tatsächlich bei reiner Eiweißfettkost bei einem alkaptonkranken Kinde die Homogentisinsäureausscheidung vollständig zurückgeht, während gleichzeitig Aceton auftritt. Ein auf den ersten Blick absolut paradoxes Verhalten, da man nach der oben gegebenen Formulierung von einer Eiweißausscheidung erwarten mußte, dahin zu deuten, daß die durch

die Stoffwechsellaage derartig verändert, daß bei dem Alkaptoniker der Tyrosinabbau über den zweiten Weg des Tyrosinabbaues, der über ein Brenzcatechin derivat führt, gedrängt wird und so keine Homogentisinsäure entsteht. Es scheint aber doch zweifellos ein Zusammenhang zwischen Acetessigsäurebildung

wenn wir es bei der Alkaptonurie mit einer kompletten Störung d. h. mit einem vollständigen Fehlen des Fermentes Crotonsäure und Acetessigsäure abbaut selbst gezeigt und an der Hand der bei der Alkaptonurie nur in den seltensten Fällen als eine totale anzusprechen ist

Autoren	Verfüttert in 24 Stunden Tyrosin in g	Berechnete Menge an Homo- gentisinsäure in g	Tatsächlich ausgeschiedene Homogentisinsäure in g
Wolkow und Baumann ²⁰	10	9.28	6.9
Wolkow und Baumann ²⁰	11.5	10.7	9.4
Wolkow und Baumann ²⁰	12	11.6	9.4
H. Embden ¹⁹³	15	13.9	5
Mittelbach ¹⁹²	8.5	7.89	7.38
Langstein und Meyer ²¹	10	9.07	5.44
Katsch und Keller ²¹²	5	4.64	2.80

aus den einen Benzolring enthaltenden Eiweißspaltprodukten erzwungen. Durch eine solche Erklärung wurde die einheitliche Auffassung der Alkaptonurie

Chemie und Physiologie der Eiweißkörper

bestehenbleiben. Es sei aber zugegeben, daß auch die von Katsch¹¹² gegebene Deutung möglich ist. Für die Erklärung von Katsch wurde ein Versuch den er gemeinschaftlich mit Nemets¹¹⁶ an einem Hungerkünstler ausfuhrte sprechen. Katsch und Nemets¹¹⁶ gaben einem stoffwechselgesunden Individuum 4 g Homogentisinsäure. Diese wurde vollständig verbrannt. Die gleiche Versuchsperson erhielt im Zustand des Hungers bei bereits eingetretener Acetonurie die gleiche Menge Homogentisinsäure. Nunmehr trat im Gegensatz zur Periode vor dem Hunger Alkapton auf. Dieser Versuch dürfte aber die von uns diskutierte Erklärung des gegensätzlichen Verhaltens von Acetonurie und Homogentisinsäureausscheidung beim Alkaptonkranken nicht widerlegen. Es ist etwas prinzipiell Verschiedenes ob ein Alkaptonkranker bei Hunger unter gleichzeitiger Acetonurie seine Homogentisinsäure nicht weiter abbaut. Man muß Katsch Hungerns verfütterte Homogentisinsäure nicht weiter abhaut. Man muß Katsch zustimmen, daß durch diese Befunde das Wesen der alkaptonurischen Störung von einem neuen Gesichtspunkte aus beleuchtet wird, daß es aber noch weiterer Untersuchungen bedarf, um diese wichtige Beobachtung für den Mechanismus der Störung aufklärend zu verwerten.

Gross¹¹⁷ machte die Beobachtung, daß das Serum von normalen Menschen und Tieren die Fähigkeit habe, zugesetzte Homogentisinsäure zu zerstören, das Serum von Alkaptonkranken jedoch zugesetzte Homogentisinsäure nicht weiter zu verändern vermag. Gross schloß aus diesen Befunden, daß in dem Serum von Alkaptonkranken ein Homogentisinsäure abbauendes Ferment fehlt. Katsch und Stern¹¹⁸ zeigten, daß bei normalem Serum bei saurer Reaktion das teilweise Verschwunden von zugesetzter Homogentisinsäure nicht durch einen fermentativen Prozeß verursacht wird, da ultrafiltriertes Serum und auch destilliertes Wasser zugesetzte Homogentisinsäure nur zum Teil wiederfinden lassen, während unter anaeroben Bedingungen der Gehalt an Homogentisinsäure bestehen bleibt. Katsch¹¹⁸ glaubt, daß das Verschwunden von zugesetzter Homogentisinsäure zu waßrigen Flüssigkeiten lediglich auf Oxydation durch Luft, Sauerstoff zurückzuführen ist. Um so merkwürdiger ist aber der von Gross¹¹⁷ erhobene und von Katsch¹¹⁸ bestätigte Befund, daß zugesetzte Homogentisinsäure in Serum des Alkaptonurikers trotz Zutritt von Luftsaurestoff nicht verschwindet. Auch im entweißten Serum des Alkaptonurikerserum auf gesetzte Homogentisinsäuremenge unverändert. Die Autoren glauben diesen merkwürdigen Befund der nicht eigenartigen Natur ist zurückzuführen auf einen Hemmungskörper, der die Oxydationshemmung im Alkaptonurikerserum Vorlauf fehlt, aber jede Möglichkeit dieses experimentelle Ergebnis zu erklären. Wir müssen lediglich festhalten, daß Alkaptonurikerserum entweißt oder nicht entweißt im Gegensatz zum normalen Serum und auch zu gewöhnlichen waßrigen Flüssigkeiten in sauren Lösungen sich der oxydativen Einwirkung des Luftsauerstoffs entzieht. Es wäre sehr nahelegend, an das Fehlen eines organischen oder organischen Sauerstoffübertragers zu denken.

In allem Zusammenhang mit der Pathogenese der Krankheit steht eine Erscheinung, die erstmals von Virchow¹¹⁹ und die Virchow als Ochronose bezeichnet. Die Ochronose tritt in einer von Virchow als Ochronose bezeichneten Form bei der Autopsie in einer tünftigen Vererbung samthel er knorpeliger Teile des Körpers. Sehr häufig sind auch die großen Gefäße betroffen. Den Zusammenhang dieses schwarzen Pigmentes mit der Pathogenese der Alkaptonurie Virchow noch nicht feststellen, da damals die Pathogenese der Alkaptonurie noch unbekannt war. Durch die Untersuchungen von L. Pick¹²⁰ wurde gezeigt,

Alkaptonurie, welche den von dieser seltensten Stoffwechselkrankheit betroffenen Patienten Beschwerden macht. Die Gelenkerkrankungen betrafen Frauen und Männer in gleicher Zahl. Es handelt sich um einen arthritischen Prozeß bei dem der Gelenknorpel schwindet und entzündliche Reaktionsvorgänge sich einstellen. Im Röntgenbild findet man Zeichen, welche Umber für eine Osteoarthritis deformans als charakteristisch angibt. Sehr häufig klagen die Alkaptonurikerkrankten über diffuse rheumatische Beschwerden, die als Vorboten für diese Erkrankung charakteristisch sind. In schweren Fällen zum Ausbruch arthritischer überhaupt an den (wohl mit der Menge der Homogentisinsäureausscheidung d. h. mit der Schwere der Stoffwechselanomalie eng verknüpft (« Abb. 50).



Abb. 50. Kniegelenk bei Alkaptonurie (nach Lehtwitz).

Beziehungen der Homogentisinsäureausscheidung zu anderen Stoffwechselanomalien scheinen nach den vorliegenden Untersuchungen nicht zu bestehen. Es wurde einmal ein Fall von Diabetes, ein andermal ein Fall von Gicht mit Alkaptonurie beschrieben. Es dürfte aber sicher sein, daß andere Stoffwechselkrankheiten genetisch keine Beziehung zur Alkaptonurie haben.

Besonders bemerkenswert ist die bereits eingangs erwähnte Arbeit von Lehtwitz (1934), die zeigt, daß bei Alkaptonurie die Ausscheidung von Tyrosinprodukten (Tyrosin) erhöht ist. Man gibt am besten eine Diät mit Kohlenhydrat und wenig Eiweiß, um die Ausscheidung von Tyrosinprodukten zu reduzieren.

Man kann eine kohlendihydratfreie Eiweiß-Fett-Kost einschalten.

Gegen die Gelenksbeschwerden ist man machtlos. Man kann hier lediglich eine symptomatische Behandlung wie bei anderen deformierenden Gelenkleiden, durchführen. Eine Prophylaxe gegen das Leiden gibt es nicht.

Die Arthritis bei der Alkaptonurie ist für die Allgemeinpathologie besonders instruktiv, weil wir hier durch ein endogen entstehendes Stoffwechselprodukt, dessen chemische Zusammensetzung uns genau bekannt ist, ein deformierendes Gelenkleiden hervorrufen können.

Außer den physiologischen Eiweißkörpern der Organe und der Körper flüssigkeiten sieht man bei krankhaften Prozessen besondere Eiweißkörper auftreten die wahrscheinlich durch Umbau des Gewebseweißes entstanden sind Hierzu ist das Amyloid und der Bence Jones'sche Eiweißkörper zu zählen

Pathologische
Eiweißkörper

Das Amyloid wurde erstmals von Virchow im Jahre 1853 als homogen

Amyloid

so stark
ist in der
weitest dies nur Beimengungen sind steht noch zur Diskussion Die große
Verschiedenheit der Analysenresultate läßt es überhaupt wahrscheinlich er
scheinen daß das sog Amyloid keine einheitliche Substanz ist sondern mehr
oder minder stark durch Beimengungen von chondroitinähnlichen Gruppen in
sich verschieden ist Die für das Amyloid angegebenen Farbreaktionen (Jod
reaktion Methylviolettreaktion) fallen auch bei den einzelnen Fällen ganz ver
schieden stark aus (Leupold²²³ Hansen²²⁰) Bennhold²²¹ hat eine brauch
bare Methode angegeben mit der es gelingt bei Krankheitsfällen eine Amyloi
dose nachzuweisen Injiziert man eine Kongorotlösung einem an Amyloidose
erkrankten Menschen so verschwindet das Kongorot rascher aus dem Blute als
bei einem Gesunden Gleichzeitig tingiert sich das amyloidentartete Gewebe
intravita
Amyloid
festzustellen
pathologisch
Blute ein

Immunbiologisch verhält sich das Amyloid wie ein plasmafremdes Eiweiß
Amyloidlösungen führen wenn man sie Kaninchen injiziert zum Auftreten
von spezifischen präcipitierenden Antikörpern im Serum (Rabitschek²²²)
Auch Serum von amyloidkranken Menschen soll einen solchen Antikörper
enthalten

Schmiedeberg glaubte daß das Amyloid aus normalen Eiweißkörpern
des Plasmas entsteht Da es niemals gelungen ist Amyloid im strömenden
Blute nachzuweisen glaubt Leupold daß das Blut eine Vorstufe darstellt

geklärt ist

Der Bence Jones'sche Eiweißkörper wurde von seinem Entdecker²²⁴ im
Jahre 1848 bei einem Kranken der an Knochenerweichung litt im Harn ge
funden Das Charakteristische dieses Eiweißkörpers gegenüber dem Serum
eweiß das in den Urin übertritt ist sein Verhalten beim Erwärmen Es flockt
bei ca 56° aus und löst sich beim Erhitzen auf 100° fast nahezu vollständig

Bence Jones
scher Eiweiß-
körper

Am Urin Minimal Stickstoff beteiligen sich mit
(Mittelwerte aus verschiedenen Versuchsserien)

	Felln	Attklecker	Zeller	Crahanant Festlon	Kocher	Bohdon	Lauter	Krauß
Harnsäure Stickstoff	25	49	55	32	32	34	41	70
Kreatinin Stickstoff	172	247	202	218	230	227	190	201
Aminosäuren Stickstoff	—	—	79	—	—	22	—	83
Ammoniak Stickstoff	113	112	100	152	104	138	121	155
Harnstoff Stickstoff	61	488	44	465	520	440	540	355
Residual Stickstoff (nicht direkt bestimmbar)	73	104	117	132	100	141	160	136

(Modifiziert nach F Bertram und A Bornstein Hdb d norm u pathol Physiol 5 94)

Den Einfluß des Alters haben Edelstein und Langstein²⁴¹ bei Säuglingen Lauter²⁴² bei Kindern im Wachstumsalter Heyer²⁴³ bei Greisen untersucht Edelstein und Langstein²⁴¹ glauben daß die Abnutzungsquote im Kindesalter höher als bei Erwachsenen liegt während die Untersuchungen von Lauter²⁴² und Heyer²⁴³ .. Auf einer Eiweiß umgere Abnutzungsquo

Alter und Geschlecht	Körpergewicht kg	Größe cm	Abnutzungsquote pro kg		Abnutzungsquote pro qm		Harn + Kot %		Autor
			im Harn mg	Eiweiß mg	im Harn g	Eiweiß g	pro kg mg	pro qm g	
1 Mon	343	—	810	5003	122	7625	1166	178	Edelstein u Langstein
2 Mon	372	—	664	4150	103	6438	957	148	Dieselben
2 Mon	42	—	767	4704	124	7750	1115	185	Dieselben
6 1/4 Mon	66	—	505	3150	089	5563	739	131	Dieselben
13 Mon	108	—	463	2894	097	6063	658	137	Dieselben
2 1/2 Jahre ♂	145	91	452	2825	104	6500	597	137	Krauß
10 3/4 Jahre ♂	301	1425	370	2313	103	6438	521	141	Dieselbe
11 Jahre ♀	290	144	350	2188	097	6063	610	178	Lauter
12 Jahre ♀	330	135	350	2188	103	6438	530	155	Dieselbe
13 Jahre ♂	389	155	315	1969	093	5813	426	106	Krauß
Erwachsener	ca 70	ca 170	350	2188	11	6875	ca 500	15	

Durch die Untersuchungen von Landergren²⁴⁰ wurde die wichtige Feststellung gemacht daß Fett und Kohlenhydrat in ihrem Einfluß auf die Abnutzungsquote nicht gleichwertig sind. Ersetzt man die Kohlenhydratgaben durch dynamisch gleichwertige Mengen von Fett so steigt die Stickstoffausscheidung im Harn ein Zeichen dafür daß mehr Eiweiß eingeschmolzen wird als bei gleichzeitiger Kohlenhydratgabe. Die Befunde von Landergren²⁴⁰ wurden durch die eingehenden Untersuchungen von Zeller²⁴⁴ in denen er den Einfluß von Fett und Kohlenhydraten in der Nahrung auf die quantitativen Verhältnisse der N Ausscheidung im Harn bei Eiweißhunger studierte bestätigt. Zeller²⁴⁴ konnte zeigen daß 70—90% der Kohlenhydratealorien durch isodynam Mengen von .. bedarf r Saft

konstant zu halten. Gibt man nun weder Eiweiß noch Zucker und versucht

Der Eiweißstoffwechsel in seiner Gesamtheit

den ganzen Kraftwechsel durch einseitige Fett-nahrung zu bestreiten, so ist der Körper genötigt über die Abnutzungsquote hinaus Organ-eiweiß einzuschmelzen und aus Eiweiß zur Aufrechterhaltung des Zuckerbedürfnisses des Organismus Zucker zu bilden. Diese Auffassung Lander-grens widerspricht der von Geelmuyden²¹⁷ und von anderen Forschern vertretenen Ansicht, daß im intermediären Stoffwechsel aus Fett Zucker gebildet werden könne. Wäre eine Fett-nahrung bestritten werden, sondern auch das Zuckerbedürfnis des gesunden Organismus würde aus der Fettzufuhr gespeist werden können. Es muß das Ansteigen der Abnutzungsquote bei ausschließlicher Fett-nahrung als Folge eines gesteigerten Verbrauchs von Organ-eiweiß bei Zuckerbildung gedeutet werden.

Biologische Wertigkeit

Die Eiweißmenge welche gerade ausreicht, die Abnutzungsquote auszu-gleichen und den Körper im N Gleichgewicht zu halten, wird als Eiweiß-minimum bezeichnet. Für den Ersatz des Eiweißminimums und aber nicht alle Eiweißarten gleichwertig. Von der verschiedenen Wertigkeit der einzelnen Eiweiß-arten hat man nach dem Vorgang von Rubner und Thomas²¹⁸ als biologische Wertigkeit des Eiweißes bezeichnet. Thomas definiert die biologische Wertigkeit durch 100 Teile Nahrungs-stickstoff vertreten werden können. Es ist die Summe N Bedarf + Bilanz biologisch gleichwertig der resorbierten N Menge. Zur Fest-stellung dieser Zahl stellt sich Thomas²¹⁸ in bemerkenswerter Selbstversuchen bei N freier Ernährung auf die Abnutzungsquote ein, legt dann das betreffende Eiweiß zu und stellt seine N Bilanz fest. Daraus ergibt sich die biologische Wertigkeit nach folgender Formel:

$$\text{Harnstickstoff bei N freier Kost} + \text{Bilanz} \\ \text{resorbierten N}$$

Diese Formel berücksichtigt den Kot nicht. Eine zweite Formel zieht den Kot-stickstoff in Betracht oder setzt ihn mit 1 g an.

$$\text{Harnstickstoff bei N freier Kost} + \text{Kot N} + \text{Bilanz} \\ \text{N einnahme}$$

Wir können uns an dem lehrreichen Beispiel von Magnus Levy²¹⁹ den Be-griff der biologischen Wertigkeit verständlich machen, wenn wir überlegen, daß in 100 g menschlichem Eiweiß 1 g Tyrosin, 1 g Diaminosäuren ent-halten sind. In 100 g Nahrungs-eiweiß sind durchschnittlich 0.8 g Leucin, 1 g Tyrosin, 1 g Diaminosäuren vorhanden. Es können also nur 0.8 g des Nahrungs-eiweißes zur Synthese von 1 g menschlichen Eiweiß im Maximum liefern, so daß 100 g Nahrungs-eiweiß nur 80 g Körper-eiweiß im Maximum vor-können. Der Abbau des art-eigenen Eiweißes gibt, wie bereits Justus von Liebig²²⁰ für die Pflanze gezeigt hat, nach dem Gesetz des Minimums sich entsprechend den in kleinster Menge vorhandenen Bausteinen der Zahl. Das hochwertigste Eiweiß für den Menschen ist das Kartoffel-eiweiß, nach den theoretischen Berechnungen Rubners 31.4 g den Mindestbedarf decken würde. Das Eiweißminimum des tierischen Fleisch-eiweißes liegt nahe der Zahl des Menschen-eiweißes. Sein Minimum ist 37 g. Sehr hoch ist das Minimum des Brote-iweißes und des Kuhmilch-eiweißes. Das erstere liegt bei 81 g, das letztere bei 93 g. Die Berechnungen von Thomas²¹⁸ blieben nicht unwidersprochen (Martin und Robinson²²¹, Wagner²²², Lauter und Jenckes²²³). Es ist hier nicht der Platz auf die zahlreichen Arbeiten die sich mit der Feststellung der

biologischen Wertigkeit der einzelnen tierischen und pflanzlichen Eiweißarten und ihrer zahlenmäßigen Feststellung befassen, einzugehen (Lit s Caspari und Stilling²⁷¹)

Für das Allgemeinverständnis des Begriffes der biologischen Wertigkeit ist so viel als sichere Tatsache anzunehmen daß der Begriff nur ein Ausdruck für die Tatsache ist, daß in den verschiedenen Eiweißarten lebenswichtige Aminosäuren nur ungenügend oder gar nicht enthalten sind

Erwähnung verdienen die Versuche von Abderhalden²⁷⁵ und seinen Schülern sowie von Grafe²⁷⁶ und seinen Mitarbeitern das minimale N Gleich von Ammonsalzen und Harnstoff der Voraussetzung aus, daß der N freien Rest der Aminosäuren synthetisch aufzubauen sofern er nur genügend Stickstoff zugeführt erhält

McCullum²⁷⁷ und auch Osborne und Mendel²⁷⁸ zeigten, daß Harnstoff bei Schweinen und Ratten den Eiweißverlust nicht zu ersetzen vermag

Die Versuche von Osborne und Mendel²⁷⁸ haben die Erkenntnis, daß der tierische Organismus die ringförmigen Aminosäuren (Phenylalanin Tyrosin Tryptophan, Histidin und auch Cystin, Arginin und Lysin) nicht bilden kann und daher von außen zugeführt erhalten muß erstmals in ihren Untersuchungen am - Folgezeit gemachten Untersuchungen mit und seine Mitarbeiter²⁷⁹, Mitchell²⁷⁹,

eindeutige Prüfung der biologischen Wertigkeit verlangt werden

Neben dem barkeit, Salz un Umstände sind z biologischen Wertigkeit Irrtümer veranlassen können

edarf Das Ziel einer rationellen Ernährung kann aber niemals darin bestehen,

Im Laufe der letzten Jahrzehnte haben sich die Ansichten un menge welche der erwachsene arbeitende Mensch täglich genießen soll ver schiebentlich gewandelt Die erste Eiweißnorm stammt von C Voit²⁸¹ aus den siebziger Jahren des vorigen Jahrhunderts Sie hat historische Bedeutung und wird bis heute noch von Schülern Voits (Rubner²⁸² O Frank) für dasjenige Über Die Voit Schuler Voits mit Rubner²⁸² an der Spitze, Mitchell

sche Eiweißzahl als wünschenswerte Optimalzahl Voit selbst hat dies nie getan. Voit hat nur gesagt, ein Arbeiter, und speziell ein Münchner Arbeiter (es war dies sein Laboratoriumsdieners), fühlt sich mit 118 g Eiweiß, 56 g Fett, 500 g Kohlenhydrate am wohlsten. Es waren besonders der Amerikaner Chittenden²⁸³ und der Dane Hindhede²⁸⁴, welche die Voitschen Normen angriffen und in langen Versuchsreihen zeigten, daß der Mensch (wie haben Arbeiter, Studenten 70 g pro Tag Versuche ist

rigsten Kapitel menschlicher Grausamkeit. Ein Laboratoriumsversuch, wenn er auch mehrere Monate dauert, ist eben doch nicht gleichbedeutend mit einem derartigen Massensexperiment. In gleichem Sinne sprechen die Untersuchungen

lichen Gewicht von 60 kg und einer Calorienzufuhr von 40 bis 55 Cal pro Kilogramm mit Eiweißmengen die zwischen 40 und 70 g pro die liegen, vollständig auskommen und auch für größte körperliche Anstrengung leistungsfähig bleiben. Die großen Calorienmengen, welche die untersuchten Japaner zugeführt haben (40—55 Cal pro Kilogramm), bestehen fast zu drei Viertel aus Kohlenhydraten.

Ich glaube, daß da der scheinbare Widerspruch, der in der Forderung größerer Eiweißmengen und in der Tatsache, daß man mit kleinen Eiweißmengen durchaus

Eiweiß
minimum
und Kohlkost

seiner Ergebnisse mit denen früherer Autoren darin, daß die Untersuchungen über das Eiweißminimum von diesen Untersuchern nicht lange genug durchgeführt worden seien. Uns scheint, daß bei derartig geringen Eiweißmengen eine Ca-

wenn

i, daß
n, sicherlich nicht
eher zu hoch als
—12 g pro Kilo

gramm wird man sicherlich nicht Gefahr laufen der Abnutzungsquote zu nahe zu kommen oder sogar Korpereiweiß einschmelzen zu müssen. Will man noch weniger Eiweiß als tägliche Kost geben, so wird es zweckmäßig sein, die Calorienzufuhr über das Erhaltungsmaß erheblich zu steigern und den Überschuß an Calorien als Kohlenhydrate zuzuführen. Bei niedriger Eiweißzufuhr ist es wichtig, wenigstens einen kleinen Teil in Form von tierischem Eiweiß aufzunehmen (s. Biologische Wertigkeit).

Bei beiden Geschlechtern ist der Eiweißbedarf annähernd gleich. Da die Frau an und für sich einen geringeren Nahrungsbedarf (ca. 10%) hat als der Mann, so ist im Rahmen dieses eingeschränkten Calorienbedarfes ihr Eiweißbedarf auch ein entsprechend niedriger. Praktisch hat die Geschlechtsdifferenz für die Berechnung des Eiweißbedarfes wenig Bedeutung. Nachdem wir bereits bei der Besprechung des Eiweißminimums von Säuglingen und Kindern gesehen haben, daß das Eiweißminimum beim Wachsenden nicht wesentlich höher ist und im Greisenalter sich kaum ändert, ist es folgerichtig, daß auch das tägliche Eiweißbedürfnis beim Säugling (Rubner und Heubner²²⁹) von dem Eiweißbedürfnis des Erwachsenen auf Kilogramm bezogen nicht abweicht. Es wird aber zweckmäßig sein, das wachsende Individuum mit Eiweiß nicht knapp zu halten und die tägliche Eiweißration (nach Rubner und Heubner²²⁹) 1—3 g pro Kilogramm eher höher als niedriger zu wählen.

Was geschieht nun, wenn wir weit über den Bedarf Eiweiß aufnehmen?

„über
plex

stoffwechsels die Desaminierung der einzelnen Aminosäuren ist und aus dem Stickstoffausscheidung im Urin lediglich der Ausdruck dieses Desaminierungsprozesses ist. Der hinterbleibende stickstofffreie Rest muß deshalb noch lange nicht vollständig verbrannt werden, er wird zu Fett umgebaut und angesetzt oder nach diesen Möglichkeiten in erster Linie

sondern zur Ausfüllung der Fett- und Kohlenhydratdepots verwendet werden. Der größte Teil des im Übermaß genossenen Eiweißes tritt in den Kraftwechsel ein und wird zur Abdeckung des Calorienbedarfes verwendet. Jede Eiweißzufuhr steigert, wie wir bereits auf S. 26 besprochen haben, die Gesamtverbrennungsvorgänge eine Eigenschaft, die den Fetten und Kohlenhydraten nur in ganz geringem Maße zukommt und die eine besondere Eigentümlichkeit des Eiweißes ist. Rubner nennt deshalb die der Eiweißnahrung eigentümliche

Stoffwechsel-
Vorgang d
folgendem
1500 Cal

„des Eiweißes“. Den
ir uns am besten an
eines Individuums sei
eißcalorien abgedeckt

entgegengearbeitet. Das was wir heute spezifisch dynamische Eiweißkonsumption nennen hat man früher als „Luxuskonsumption“ bezeichnet (Frederickson 1911). Dieser Begriff besagte, Organen dienlich und die nicht von den Fallen zu, ...

Eiweißlost wird demnach immer zu einer übermäßigen Wärmebildung kann der Regulation ausgleichen sie wird aber unter Umständen zu einer Warmestauung.

Eine reine Eiweißkost kommt beim Menschen überhaupt nicht in Frage, da sie nach kürzester Zeit unüberwindliche Unlustgefühle auslöst. Auch richtige Eiweißmangel

bilanz erzielt. Eine Stickstoffretention ist ohne weiteres nicht als Eiweißretention anzusehen da auch Stickstoffschlacken im Körper zurückbleiben können. Wenn wir aber die Zahlen von Grafe und Graham⁴³, Feketein und Grafe⁴⁴

gewaltigen Wasserretention (etwa um vierfachen Menge) hinzurechnen, die bei wichtsanzu bei einer Eiweißretention sind aber nur ganz unbedeutend wie zuerst Honneberg und Pfeiffer⁴⁵, später Luthje und Berger⁴⁶ gezeigt haben. So hat der Hund von Graham und Grafe in 59 Tagen trotz einer Stickstoffretention von 298 g Stickstoff welche einer Menge von ca. $1\frac{1}{2}$ kg Eiweiß

Zellen wie sie Berg⁴⁷ in der Leber beobachtet hat vorkommen aber ein Zuwachs an Leben im Protoplasmaeweiß kann durch noch reichere Eiweißnahrung nicht erzwungen werden. Inwieweit eine übermäßige Aufkantung des Bestandes an zirkulierendem Eiweiß im Sinne einer Eiweißmangel zu veranlassen ist erscheint nicht zweifelhaft. Im Gegensatz zu einer übermäßigen Eiweißnahrung ist eine übermäßige Eiweißretention eine übermäßige Eiweißunterernährung ist auch eine extreme Eiweißüberernährung zu verurteilen. Von diesen Gesichtspunkten aus sind auch die früher in Mode gewesenen zahllosen Eiweißpräparate heute für die Praxis ohne Bedeutung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei überreicher Eiweißnahrung der größte Teil des übermäßig genossenen Eiweißes durch die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes in den Kraftwechsel eintritt und zu einer übermäßigen Wärmebildung führt. Ein kleinerer Teil wird in den Säften als zirkulierendes Eiweiß und als Eiweißdepot (Leber) retiniert kann aber niemals als lebendiges Protoplasmaeweiß angereizt werden.

Eiweiß
unter
ernährung

Legen wir uns nun die Frage vor, wie der Organismus sich bei Eiweißunterernährung verhält, so ist zu unterscheiden, ob diese Eiweißunterernährung im Rahmen einer calorisch ausreichenden oder überwertigen Kost geschieht, oder ob die Eiweißunterernährung gleichzeitig mit einer allgemeinen Unterernährung verbunden ist.

Trifft das erstere Moment zu, so ist die Nahrung schon ganz besonders

zusammengesetzt sein, um tatsächlich geringer zu sein als der minimale Eiweißbedarf, da die Zahlen für das Eiweißminimum, wie wir gesehen haben, an und für sich recht tief liegen. Die erste Erscheinung der partiellen Eiweißunterernährung ist die negative Eiweißbilanz; der Körper schmilzt von seinem eigenen Zelleiweiß ein.

Untersucher ge

Benedict und

wesentlich erniedrigten Grundumsatz. Bernstein und Falta³⁰⁰ und besonders Grafe³⁰⁰ fanden ein deutliches Heruntergehen der Wärmeproduktion. Eiweißüberernährung treibt den Grundumsatz in die Höhe (sekundär spezifisch dynamische Wirkung Rubners), dauernder Eiweißmangel erniedrigt den Grundumsatz. Das bei Eiweißunterernährung zu Verlust gehende Organeweiß kann durch reichliche Eiweißgaben sich wieder rasch restituieren (Literatur s. bei Grafe)³⁰⁰. Diese Tatsache ist für unsere Anschauungen über das Wiedererholen von Gewichtsverlusten bei schweren Krankheiten von Bedeutung.

Eiweißum-
satz
im Fieber
Toxogener
Eiweißzerfall

Im Fieber sind die Verbrennungsvorgänge in der Regel etwas erhöht. Die Erhöhungen der Eigentemperatur, welche das Fieber ausmachen, haben aber im wesentlichen nicht eine

sondern eine Störung d

Fieber große Mengen

zeigte, daß bei einem Typhuskranken, der nur wenig Nahrung zu sich nahm, sehr viel Stickstoff ausgeschieden wurde. Die Beobachtung Müllers wurde später von allen Untersuchern bestätigt. Besonders wies Naunyn³⁰¹ darauf hin, daß die Stickstoffausscheidung auch nach Abfallen eines infektiösen Fiebers noch fortbesteht. Naunyn prägte das Wort vom „toxogenen Eiweißzerfall“. Es ist schwer auseinanderzuhalten, inwieweit die erhöhte Eiweißumsetzung im Fieber durch die pathologischen Verhältnisse der zentral bedingten Störung der Wärmeregulation oder durch die periphere Einwirkung eines toxischen Agens auf das Zellprotoplasma stattfindet. Die Stickstoffverluste gehen parallel der Höhe des Fiebers, aber auch der Schwere des Infektes. Es muß zugegeben werden, daß bei Tuberkulosen mit der Abnahme des allgemeinen Ernährungszustandes trotz Fortbestehens des Infektes und der Temperaturen die Eiweißeinschmelzung zurückgeht. Die Ursache der Eiweißverluste im infektiösen Fieber ist in den letzten Jahren verschiedentlich untersucht, aber in ihrem Wesen nicht einheitlich beurteilt worden. Von den zahlreichen Versuchen sind nur diejenigen eindeutig verwertbar, bei denen im Eiweißminimum bei gleichzeitiger übermäßiger Calorienzufuhr untersucht wurde. Derartige Versuche wurden an der Müllers

mit einer eiweißgramm betrug, nicht verhindern konnte. Gleichzeitig ausgeführte Untersuchungen an Normalen, die bei minimaler Eiweißzufuhr überreichlich mit Kohlenhydratcalorien ernährt wurden und bei denen durch Steigerung der Muskelarbeit (Marsche) die Verbrennung um 100% gesteigert wurde, zeigten im Gegensatz zu den Befunden beim gleichartig ernährten Fieberkranken keine Erhöhung der Stickstoffausfuhr.

zung im Infektionsfieber erhöht, sondern auch die Harnsäure- und Kreatininausfuhr erheblich an der negativen Stickstoffbilanz beteiligt ist, eine Tatsache,

sehen ist, so geht aus den Krauß'schen Untersuchungen doch eindeutig hervor, daß im Infektionsfieber das Eiweißminimum ein Vielfaches des Minimums beim Normalen erreicht, eine Tatsache die nur durch erhöhten Eiweißumsatz im Infektionsfieber zu erklären ist. Grafe³⁰⁰ hatte in seinen Untersuchungen bei fiebernden Kranken nachgewiesen, daß der prozentuale Anteil des Eiweißes am

Bindendes über Abnormalitäten des Eiweißumsatzes auszusagen imstande sind. Im Infektionsfieber besteht eine über den erhöhten Gesamtumsatz hinausgehende Eiweißschmelzung.

In neuerer Zeit haben Strieck und Wilson³⁰⁷ an der Grafeschen Klinik Untersuchungen über den Stoffwechsel während der Inkubationszeit hochfieberiger Infekte (bei künstlicher Malariainfektion zu therapeutischen Zwecken) beim Menschen angestellt. Die Versuche wurden im N Minimum bei calonscher Überernährung durchgeführt. Diese Autoren fanden eine deutliche Steigerung des Gesamtstoffwechsels und ebenso eine ausgesprochene Erhöhung des Eiweißumsatzes während des afebrilen Inkubationsstadiums. Die Autoren deuten die Erhöhung des Eiweißstoffwechsels im fieberfreien Intervall nicht als toxischen Eiweißzerfall sondern glauben, daß sich der erhöhte Eiweißumsatz im Rahmen der Gesamterhöhung der Brennvorgänge vollzieht. Strieck und Wilson nehmen in Anlehnung an die Grafeschen Auffassungen einen toxischen Einfluß auf ein hypothetisches Zentralorgan des Gesamtstoffwechsels und des Eiweißstoffwechsels als Ursache der im afebrilen Stadium festgestellten Eiweißschmelzung an. Die Versuche von Strieck und Wilson konnten neuerdings von Bahu und Langhans³⁰⁸ durch gleichfalls bei Impfmalaria angestellte Versuche bestätigt werden.

Die Ursache des Eiweißzerfalles im infektiösen Fieber verlegte man früher, der Ansicht Naunyns folgend, in die Peripherie, indem man eine toxische Noxe annahm, die direkt auf das Zellprotoplasma einwirken sollte. Auch die Temperaturerhöhung als solche hat man für die Erhöhung des Eiweißumsatzes als ursächlich angesprochen. Neuere Untersuchungen von Graham und Poul-

auscheidung zeigen, sprechen gegen die ausschließliche Ursache der Hyperthermie für die Eiweißschmelzung. Durch Experimente von Freund und Grafe³¹⁰ ist wahrscheinlich gemacht, daß Störungen, welche die chemische Wärmeregulation treffen, gleichnng auch eine bisher unbekannte Zentral-

regulation des Eiweißumsatzes in Mitleidenschaft ziehen Freund und Grafe konnten zeigen daß bei Tieren nach Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation obgleich Fieber nicht mehr entsteht der Eiweißumsatz außerordentlich in die Höhe steigt.

stoffwechsel

in engerer Beziehung

wurde auf den sympathischen Nerven abwärts zur Leber verlaufen ist wohl nicht eindeutig erwiesen aber durch diese Untersuchungen doch sehr wahrscheinlich

Eine Abweichung des Eiweißstoffwechsels im Rahmen des Gesamtenergieverbrauchs kennen wir nur beim infektiösen Fieber. Bei allen anderen Krankheiten

vollzieht sich

charakteristisch

eine Basedow

men der Ge

samtumsatzungen verändert ohne daß es beim Basedow zu einer elektiven Steigerung des Eiweißumsatzes oder beim Myxödem zu einer Verringerung des Eiweißverbrauches kommen muß. Auch bei Störungen anderer endokriner Drüsen können wir keine spezifische Einwirkung auf die Eiweißzersetzung feststellen. So stellt das infektiöse Fieber mit einem toxischen Eiweißzerfall vereinzelt da und hat in der Pathologie kein Analogon. Die erhöhte Eiweißzersetzung beim unbehandelten Diabeteskranken hat die Ursache in einer vermehrten Zuckerbildung aus Eiweiß. Es wäre aber eine pathologische Störung des

eine pathologische Störung des

Von praktischer Bedeutung

Fieber zur Einschmelzung gelangt

gehenden die Möglichkeit einer größeren Eiweißmast verneint haben so sehen wir einen Eiweißansatz regelmäßig nach Überstehen einer Infektionskrankheit auftreten. Es wird aber hierbei nie mehr Eiweiß angesetzt als tatsächlich durch das infektiöse Fieber körpereigenes Eiweiß zu Verlust gegangen ist. Die Eiweißretention hört auf sobald das ursprüngliche Gewicht wieder erreicht ist. Eine Eiweißmast ist auch in diesen Fällen der Auffütterung nicht über den Gesundheitszustand des Eiweißes zu erzwingen. Wenngleich es ein dringendes Erfordernis wäre den

Auffütterung
nach
infektiösem
Fieber

Minimum zu setzen sein und die Ernährung im wesentlichen mit Kohlenhydraten beschränkt werden müssen. Reichliche Kohlenhydratgaben wirken eiweißsparend. Nach Überstehen des infektiösen Fiebers ist wie oben ausgeführt die Auffütterung des zu Verlust gegangenen Eiweißes sehr rasch möglich.

Man hat für die Ursache des infektiösen Fiebers eine gewisse Parallele gezogen mit der Wirkung der Injektion von artfremdem Eiweiß. Krehl³¹² und Matthes³¹¹ haben als erste beobachtet daß durch parenterale Zufuhr von Albumosen Temperaturveränderungen hervorgerufen werden können. Inwieweit oral gegebenes Eiweiß bei bereits bestehendem Fieber ähnlich wirkt erscheint

Fieber durch
parenterale
Eiweißgabe

sehr zweifelhaft da bei parenteraler Eiweißzufuhr das ungespaltene Eiweiß

unbewiesen

Es ist zu erwarten, dass die weitere Entwicklung der ... Elwell-Broschüre ...

nomkranken im wesentlichen normal ist und nur in ganz vereinzelten Fällen erhöht gefunden wurde. Es kann also im Gegensatz zum Eiweißfall bei Fieberzuständen nicht von einem toxischen Eiweißfall bei der Carcinomkachexie gesprochen werden.

Zweifellos finden durch die wechselnde Zusammensetzung des Blutes auf die Zentralorgane und so auch auf das nervöse Zentralorgan im verlängerten Mark, welches auf den Eiweißstoffwechsel einen gewissen Einfluß hat, besondere Einwirkungen statt. Wenngleich die aktuelle Reaktion des Blutes, die das pH des Blutes nur kleinen Schwankungen unterliegt, da das Blut eine ausgezeichnet gepufferte Lösung ist, so sehen wir doch sehr große Milieuschwankungen innerhalb dieser Pufferlösung. Diese Schwankungen scheinen schon

H Straub und H Meier¹⁰⁾ Auch der primäre Furchenfall dürfte un-

umwandeln oder ob sie das ursächlich auslösende Moment der vermehrten Zersetzung sind)

2. Henry H. Holst, D. Sc., at Albany, N. Y.

Wirkung parva
terrali geführten
Flue Sea.
Anaphylaxie
Allergie,
Idiosyncrasie

fassenden Darstellungen von H. Kämmerer, Doerr, Storm van Leeuwen und das treffliche Referat von Hansen in der Neuen Deutschen Klinik verwiesen. Es sei hier das Anaphylaxieproblem so weit erörtert, als es mit den Proteinen und deren Chemismus zusammenhängt.

Der erste Beobachtungsfall von Local-Allergie-Wirkung wiederholt parenteral zugeführt wurde, der am Laboratorium von Carl O. R. Heilner bemerkt wurde, daß seine Tiere unter schweren Schockerscheinungen zugrunde gingen, wenn die Eiweißzufuhr nach einiger Zeit wiederholt wurde. R. beobachtete, daß Hunde, denen er Seerex extrakt einspritzte, zuerst

laxie“ (Schutzlosigkeit). Durch Übertragung des Blutes erstinjizierter Hunde auf unvorbehandelte konnten diese ebenfalls überempfindlich gemacht werden (passive Anaphylaxie). Sowohl die aktive wie die passive Anaphylaxie sind spezifisch auf das in der Vorbehandlung verwendete Gift eingestellt. R. glaubte irrtümlicherweise, daß die anaphylactische Reaktion nur durch Gifte ausgesetzt werden könne. Arthur konnte nunmehr zeigen, daß die anaphylactische Reaktion ganz genau so verläuft, wenn man statt des Giftes irgendein artfremdes Serum als Anaphylactogen wählt. Nach einer Zeit von 12–30 Tagen sah er bei Reinjektion der „sensibilisierenden“ Substanz die von R. als anaphylactische Erscheinungen gekennzeichneten Symptome auftreten. Gibt man die zweite Injektion subcutan, so kommt es zu lokalen Erscheinungen, Infiltrat, Ödem, Nekrose an der Injektionsstelle (lokale Anaphylaxie). Auch für die Lokalreaktion gilt strenge Spezifität.

Die klinischen Erscheinungen der Serumkrankheit wurden von Pirquet näher umrissen. Pirquet deutete die bei wiederholten Seruminjektionen auftretenden Krankheitserscheinungen mit folgenden Worten: „Das krankmachende Serum wirkt erst dann im Organismus Krankhafte Symptome hervorrufen, wenn die Inkubationszeit seit der Termin, der zur Wirkung kommt.“ Pirquet erkannte in meisterhafter Weise, daß es bei vielen Menschen nicht zu einer Überempfindlichkeit kommt, sondern zu einer Abnahme der Empfindlichkeit. Diese Erscheinung, daß die

Man glaubte früher, daß als anaphylactogene Substanzen nur Eiweißkörper pflanzlichen oder tierischen Ursprungs in Betracht kommen. Heute wissen wir durch die Experimente von Obermeyer und Pick, Wells, Landsteiner und Forssmann und der Sachsschen Schule, daß nicht nur Eiweißkörper, sondern auch Substanzen bestimmter chemischer Konstitution anaphylactogene anzusprechen sind als Anaphylactogene.

Man glaubte früher, daß als anaphylactogene Substanzen nur Eiweißkörper pflanzlichen oder tierischen Ursprungs in Betracht kommen. Heute wissen wir durch die Experimente von Obermeyer und Pick, Wells, Landsteiner und Forssmann und der Sachsschen Schule, daß nicht nur Eiweißkörper, sondern auch Substanzen bestimmter chemischer Konstitution anaphylactogene anzusprechen sind als Anaphylactogene.

sind als Anaphylactogene verschieden. Auch für sie gilt es zu behandelnden Tieres, wenn durch sie eine

Proteine (Analogie zur Fällbarkeit) scheint Kernen im Molekül Voraussetzung zu sein. Führt man in das Eiweißmolekül eine J,

ein (Obermeyer und Pick) so gewinnt man Antigene deren Spezifität unabhängig ist von der Art und der Herkunft des Proteins in dem die betreffenden Gruppen substituiert sind. Eine mit jodiertem Rinderserum vorbehandeltes Kaninchen reagiert nunmehr auch mit einem jodierten Eiweiß anderer Herkunft (jodiertem Eiereiweiß jodiertem Hühnerweiß usw.) Es reagiert aber nicht mehr mit nicht jodiertem Rinderserum. Mit anderen Worten die Jodierung Nitrierung und Diazotierung des Eiweißes bewirkt im anaphylactischen Experi-

bislang noch kein Beweis erbracht. Es scheinen die strukturellen Veränderungen in diesen biologischen Versuchen nicht in dem Sinne zu deuten zu sein daß etwa eine Dazo- oder eine Nitrogruppe eine stochiometrische Relation zu dem unbekannten Antikörper habe. Es scheint vielmehr wahrscheinlicher daß spezifisch physikalische Veränderungen im biologischen Milieu die Ursache der biologischen Reaktion sind. Welcher Natur diese physikalischen Veränderungen sein können darüber haben wir noch keine Vorstellungen.

Die bisher erwähnten proteinähnlichen anaphylactogenen Substanzen sind in doppeltem Sinne Antigene. Sie haben die Eigenschaft die Bildung eines spezifischen Antikörpers auszulösen (zu immunisieren) und weiterhin auch die Eigenschaft in vitro mit den antikörperhaltigen Seren zusammengebracht die Antikörper zu binden d. h. zu präzipitieren.

Durch die Untersuchungen von Landsteiner kennen wir nun eine Reihe von chemisch charakterisierten Substanzen mit denen es nicht gelingt eine Antikörperbildung wohl aber eine Antikörperbindung auszulösen. Durch acetyliertes Pepton kann man ein Kaninchen nicht immunisieren man kann aber im Reagenzglasversuch eine Präzipitationsreaktion nachweisen. Landsteiner zeigte ferner daß man zur Auslösung dieser charakteristischen Präzipitationsreaktion weder des Protein noch Peptonrestes bedarf daß man mit charakterisierten chemischen Substanzen z. B. der Metanilsäure der p-Arsandäure dem Atorol Seren herstellen kann die mit dieser Substanz in vitro spezifisch reagieren d. h. Präzipitationsreaktion geben. Unter Vollantigen sind solche Körper zu verstehen die zur Antikörperbildung führen d. h. mit denen man immunisieren kann. Antigen-Antikörper Reaktion ist die Vorbedingung für eine anaphylactogene Substanz. Halbantigene oder nach Landsteiner Haptene sind solche chemische Substanzen die zwar spezifisch Antikörper binden die aber selbst nicht solche bilden nicht immunisieren können. Sie müssen um als Vollantigen zu wirken an Eiweißkörper gekuppelt sein. Die Entdeckung einer dritten Gruppe von Substanzen geht auf die Versuche von Forssmann und von Doerr zurück. Es wurde in diesen Versuchen gezeigt daß Lipide ebenfalls als Antigene wirken können. Sie haben aber nur Vollantigencharakter wenn man die Lipide mit Eiweiß zusammenbringt (Landsteiner). H. Sachs und seine Mitarbeiter konnten durch eine Fällung der Lipide mit einem Eiweißkörper die Antikörperbindung bewiesen werden lassen.

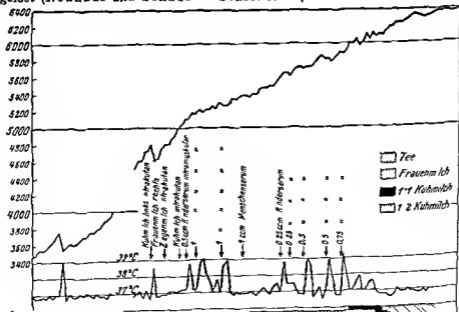
Über die chemische Natur der Vollantigenen ist noch nichts bekannt. Es dürfte zu einem Vollantigen werden wenn man keine Angaben machen. Diese Reaktionen dürften eine der merkwürdigsten biologischen Vorgänge sein deren Aufklärung uns erst die Differenzierung des physikalisch-chemischen Milieus der Reaktion bringen könnte.

Hat ein sensibilisiertes Tier durch **Reinjektion** des Antigens einen anaphylactischen Schockzustand überwunden, so bleibt es einige Wochen (Meerschweinchen 40 Tage) gegen abermalige Reinjektion des Antigens unempfindlich, es ist „desensibilisiert“. Eine gleiche Desensibilisierung und Unempfindlichkeit ist zu erzielen wenn man während des Inkubationsstadiums häufige Reinjektionen kleiner Mengen des Antigens ausführt. Auch durch vorsichtige, langsame Einverleibung minimalster Antigenmengen ist nach Ablauf der Inkubationszeit eine Desensibilisierung zu erzielen. Die Desensibilisierung ist im allgemeinen spezifisch. Es muß aber hervorgehoben und soll an dem unten angeführten klinischen Beispiel erörtert werden, daß auch eine unspezifische Desensibilisierung (Bessau) zum Anaphylaxie-Reaktion, passive Übertragbarkeit. Die Möglichkeit

einer Desensibilisierung gewahrt für manche anaphylactische klinische Zustandsbilder die Möglichkeit einer therapeutischen Einwirkung.

Für die Deutung der klinischen Erscheinungen der Anaphylaxie ist von Wichtigkeit, daß man im Tierexperiment nicht nur durch parenterale, sondern auch durch perorale und rektale Einverleibung des Antigens (Anaphylactogens) in bestimmten Fällen eine Sensibilisierung des Organismus auslösen kann (Maie³²¹).

Schocks (Finkelstein³²², Schloßmann³²³, Moro³²⁴, Schricker³²⁵). Die Erkrankung kommt angeboren und erworben vor (Moro³²⁴, Lust³²⁶). Die Überempfindlichkeit wird wahrscheinlich durch das Casein der Kuhmilch ausgelöst (Neuhaus und Schaub³²⁷, Schricker³²⁵).



Literaturverzeichnis.

Zusammenfassende Darstellungen

1. Fischer, E. *Lehrbuch der physiologischen Chemie* 5. Aufl. 1892, 2.

Einzelarbeiten

(1) Fischer, E. *Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine*

Literaturverzeichnis

- 13 117 (1900) — (251) Schmidt Strasburger De Faeces des Menschen S 115
 Berlin 1903 — (252) Atwater u Benedict Mem nat Acad Sci Washington S 233
 (1902) — (253) Freund, H u f Grafe Pflügers Arch 70, 125 (1912) Arch f exper lath
 93 285 (1922) — Freund H Ebenda 84 216 (1920) — (254) Fppinger Falta u.
 Rudinger / klin Med 113 287 (1923) — (255) Krauss F klin Wochr 1926 Nr 16 —
 Arch klin Med 113 287 (1923) — (256) Thannhauser, S J u Curtius Dtsch
 (257) Luthje H Arch f exper Path 44 184 (1902) — (258) Bogolowski u Koren
 chevsky J exper Path 6 21 (1924) — (259) Landergren F Skand Arch
 (1929) / uniz 1 Arch f Gynäk 99 145 (1913) — (260) Landergren F Skand Arch
 lthysiol 14 112 (1903) — (261) Thomas K Arch f exper Path 46 (1922) — (262) Zeller H Arch
 (263) Lauter S Dtsch Arch klin Med 174 76 (1921) — (264) Magnns Levy in
 (265) Heyer C R Dtsch Arch klin Med 134 76 (1921) — (266) Wagner L Z exper Med 33
 f Physiol 1914 213 — (267) Geelmuyden H Chr Erg Physiol 1 1908 — (268) Liebig J v.
 (1923) — (269) Thoma K Arch lthysiol 2, 219 (1909) — (270) Martin Ch J
 v Noorden Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels 1 1908 — (271) Martin Ch J
 u R Robinson Biochemie J 16 407 (1922) — (272) Wagner L Z exper Med 33
 250 (1923) — (273) Lauter S u M Jenke Dtsch Arch klin Med 146 173 (1925) —
 (274) Caspari W u E Stilling Der Eiweißstoffwechsel In C Oppenheimer Hand-
 buch der Biochemie 2 Aufl S 747ff 1920 — (275) Abderhalden u Mitarbeiter H S Z
 74 1 292 80 136 160 82 1 21 (1912) 81 169 (1913) 84 69 86 347 (1913) 90
 u Mitarbeiter H v 7 77 1 74 485 82 347 83 25 (1912) 84 69 86 347 (1913) 90
 95 (1914) — (277) McCollum Amer J Physiol 20 351 22 211 (1915) 29 69
 Mendel J of biol Chem 10 (1918) 37 57 41 275 (1919) — (278) Rubner M v Moderne Er-
 26 231 (1916) 76 601 (1918) — (279) Ackroyd u Hopkins Biochemie J 10 551
 (1910) — (281) Voit C v Z Biol 12 1 (1876) — (282) Rubner M v Moderne Er-
 nährungsformen 1914 — Volksernährungsfragen 1918 — (283) Chittenden, R H
 Physiological economy in nutrition New York 1904 — The nutrition of man New York
 1907 — (284) Blandhede M Fins Reform unserer Ernährung 1908 — Dtsch Arch
 klin Med 111 376 (1913) Skand Arch Physiol 80 97 (1913) 81 259 (1914) —
 (285) Albertson Arch ital Biol 49 241 (1908) — (286) MacCay zitiert nach L B Mendel
 f exper Path Suppl 29 (1908) 64 433 (1911) — (287) Benedict Amer J Physiol 16 409 (1908) Carnegie
 Inst Washington Publ 1919 Nr 280 — (288) Oshima zitiert nach L B Mendel
 u Zlat 246 (289) Süßkind B Arch Verdauungskr 41 371 (1923) — (289) Rubner
 u Heubner / exper lath 1 1 (1900) — (290) Krichels u Wagner Handwörterbuch
 der Physiologie 9 663 1848 — Arch f Physiol Leipzig 1852 — (291) Bidder u Schmidt
 Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel Leipzig 1852 — (292) Newburgh Arch
 int Med 24 1 (1921) — (293) Grafe H S 7 107 73 (1919) — (294) Hornstein Berl
 klin Wochr 41 Nr 48 n 47 (1914) — (295) Henneberg u Pfeiffer Jb Landw 34
 215 (1900) — (296) Luthje H Arch f exper Path 44 184 (1902) — (297) Bernstei
 u Falta Dtsch Arch klin Med 121 95 (1916) — (298) Grafe F Die pathologische
 lthysiol des Gesamtschl u Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen über den
 Typhus Festschr 1860 — (299) Moller Fr Z klin Med 113 82 (1914) —
 Berl klin Wochr 1906 — (300) Kocher Dtsch Arch klin Med 113 82 (1914) —
 (301) Krauss F Ebenda 126 156 — (302) Grafe, E Kongress Med 1913, 13,
 klin Med 1, 173 (1927) — (303) Grafe, E u H F Wilson Dtsch Arch
 (304) Graham u Poulton Quant J Med 6 82 (1912) — (305) Freund f exper Path
 30 222 (1904) — Arch f exper lath 1 1 (1900) — (306) Grafe, E u H F Wilson Dtsch Arch
 (307) Hashim f April 1906 ref Berl klin Wochr 1906 Nr 41 702 — Z klin Med
 16 496 (1909) — (308) Klemperer G Z klin Med 116 145 (1914) —
 134 (1911) — (309) Wallerstein F Dtsch Arch klin Med 116 145 (1914) —
 (310) Lauter u Jenke Ebenda 116 331 (1925) — (311) Straub H u H Meier Biochem Z
 Du Bois Arch int Med 17 940 (1918) — (312) Heiler, F Z Biol 50
 89 156 (1918) Dtsch Arch klin Med 129 54 (1919) — (313) Heiler, F Z Biol 50

26 (1908), 52, 216 (1909), 58, 333 (1912) — (32f) *Maier* Biochem Z 132, 311 (1922) —

**Zusammenfassende Darstellungen über Anaphylaxie, Allergie
und Idiosynkrasie**

Arthur De l'anaphylaxie a l'immunité Paris 1921 — Besredka Anaphylaxie
et Antianaphylaxie Paris 1917 — Coca Hypersensitivences New York 1920 —
Doerr Allergie
917 (1913) —
phylaxieforschung
u Staehelin
Die Anaphylaxie
der inneren Organe
Neue dtsh Klir
Erkrankungen
über allergische
methoden bei
Arbeitsmethoden
1905 — Pirquet, C v Erg inn Med 1
Seligmann, E, u F v Gutfeld A
Oppenheimer Handbuch der Bioche
Leeuwen, W Allergische Erkrankungen
Anschauungen der Immunitätsvorgänge
Dresden 1925, Arch f Dermat 151 —

IV. Der Nucleinstoffwechsel.

Seyler Geschichtliches
beit ver
r chlorur

gischen Klinik zu Tübingen das Material, um die Kernsubstanzen der Eiterkörperchen chemisch zu untersuchen. Es gelang ihm, aus den Zellkernen einen Körper zu isolieren, der phosphorhaltig war und der nach seinen chemischen

ankert ist. Es gelang ihm, aus den Kernen eine eiweißfreie Säure darzustellen, er bezeichnete diese Substanz als eiweißfreies Nuclein. Der Name Nucleinsäure für diese Gruppe von Substanzen stammt von Altmann¹ und hat sich

Die Darstellung der Nucleinsäuren aus Thymus und Pankreas, welche heute

wurde. Aus dem Nucleoprotein läßt sich durch verdünnte Säuren und schwache Basen ein Teil des Eiweißes abspalten, ein Teil hinterbleibt aber in festerer Bindung an dem phosphorhaltigen Säurerest. Für diese Substanzen, die ein eiweißärmeres Nucleoprotein ist, wurde der Name Nuclein beibehalten. Die Tatsache, daß man das Nuclein aus dem Eiweißgemisch der Zellsubstanz rigkeiten mit sich, die uns entretten. Die chemische wie die des eiweißärmeren

Nucleins ist mehr als zweifelhaft. Es scheint nur eins sicher zu sein, daß ein Teil des Eiweißkomplexes leichter abspaltbar ist als der andere, und daß der

- 26 (1905), 22 216 (1905) 25 233 (1912) — (122) Male. *Recherch. Z.* 122 211 (1922) — (122) Finkelstein. *Wochr. Kinderheilk.* 1905 4 — (122) Kahl. *Wochr. Kinderheilk.* 1905 40 41. *Wochr. Kinderheilk.* 1905 40, March. *Wochr. Kinderheilk.* 1905 Nr. 3 u. 4.
64 (126) Kunst. *Med. Klin.* 1912 43, Jb.
u. Schaul. *Z. Kinderheilk.* 1913 7.

**Zusammenfassende Darstellungen über Anaphylaxie, Allergie
und Idiosynkrasie**

- Arthur. *Die Anaphylaxie a l'immunité*. Paris 1921 — Hagedorn. *Anaphylaxie et Anti-anaphylaxie*. Paris 1917 — Coca. *Hypersensitivitessen*. New York 1920 — Boez. *Allergie und Anaphylaxie*. *Handbuch der pathologischen Mikroorganismen* 2, 917 (1913) — *Neuere Ergebnisse der Anaphylaxieforschung*. *Tr. Hyg.* 1911, 1 — *Anaphylaxie*. *Wochr.* 1911 1921 *Tr. Hyg.* 2 71 (1922) — *Idiosynkrasien*. In Hergmann u. Starcklin. *Handbuch der inneren Medizin* 1924 — *Die Anaphylaxie*. In Krauss u. Brugsch. *Handbuch der inneren Krankheiten* 1912 — *Har*. *Neuere klin. I.* 271 (1924) — *Kaus*. *Erkrankungen*. *Monatsh. f. Derm.* 1912 — *Über allergische Erkrankungen*. *Tr. inn. med.* 1912 — *Arbeitsmethoden*. *At. VII* 1921 — *Pirquet* u. v. Schick. *Die Serumkrankheit* 1905 — *Pirquet* u. v. Schick. *Die Anaphylaxie*. Leipzig 1920 — *Seligmann*. *I u. II v. Gutfeld*. *Anaphylaxie und verwandte Erscheinungen*. In *Oppenheimer*. *Handbuch der Dermatologie* 2. Aufl. 2 8 152 1925 — *Storm van Leeuwen*. *W. Allergische Erkrankungen*. *Leiden* 1923 — *Wells*, H. G. *The chemical Analogies of the Immunityvorgänge*. *Jena* 1922 — *König*. *Über die chemischen Ursachen der Allergie*. *Arch. f. Dermat.* 124 — *Chemical Pathology*, 2. Aufl. *London* 1925

IV. Der Nucleinstoffwechsel.

zwischen Klinik zu Tübingen das Material um die Kernsubstanzen der Eiterkörperchen chemisch zu untersuchen. Es gelang ihm, aus den Zellkernen einen Körper zu isolieren, der phosphorhaltig war und der nach seinen chemischen Eigenschaften nicht in die damals schon studierte Klasse der Lecithine eingereiht werden konnte. Wiesner erkannte aus seinen analytischen Ergebnissen, daß

säure für diese Gruppe von Substanzen stammt von Altmann² und hat sich im physiologischen Sprachgebrauch bis heute erhalten. Das nächste Ziel der

gefolgt (Schmiedeberg³, Stendel⁴, Lovenet⁵). Die Zellkerne müssen bei der Darstellung aufgelöst werden (Altmann²). Durch Auswaschen erhält man eine hochmolekulare eiweißreiche Substanz, die als Nucleoprotein bezeichnet wurde. Aus dem Nucleoprotein läßt sich durch verdünnte Säuren und schwache Basen ein Teil des Eiweißes abspalten; ein Teil hinterbleibt aber in festerer Bindung an dem phosphorhaltigen Säurerest. Für diese Substanzen, die ein eiweißarmes Nucleoprotein ist, wurde der Name Nuclein beibehalten. Die Tatsache, daß man das Nuclein aus dem Eiweißgemisch der Zellsubstanz

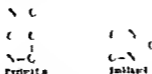
Wasser
lk
F1
Nuclein ist mehr als zweifelhaft. Es scheint nur eins sicher zu sein, daß ein Teil des Eiweißkomplexes leichter abspaltbar ist als der andere, und daß der fester an der Nucleinsäure haftende Eiweißteil basische Komplexe (Histone und Protamine), die vorwiegend aus Diamminosäuren (A. Kossel⁶) bestehen, enthält.

Der eiweißarme Rest, die prosthetische Gruppe des Nucleoproteins, die Nucleinsäure, ist im Gegensatz zu dem Nucleoprotein und Nuclein in seiner chemischen

Arbent festlegte. Er konnte zeigen, daß in allen Nucleinsäuren drei verschiedenenartige Gruppen enthalten sind: 1. stickstoffhaltige Substanzen, die der Gruppe der Purine und Pyrimidine zugehören, 2. die Kohlenhydratgruppe (durch Nachweis der Lävuloseure), 3. H_2O -saure. P. A. Levene⁸ machte es wahrscheinlich, daß die Verkettung dieser drei Gruppen im Molekül der Nucleinsäure sich in der Weise vollzieht, daß das Kohlenhydrat mit seiner Aldehydgruppe gleichartigam Purin oder Pyrimidin verankert ist, während an der anderen Endigen Alk^+ -Gruppe des Kettenschlusses die H_2O -saure verestert ist. Derartige einfache Nucleinsäuremoleküle, die aus Purin oder Pyrimidin, Kohlenhydrat und H_2O -saure zusammen gesetzt sind, heißt Levene Nucleotide, die einfachen komplexe Purin- oder Pyrimidinzucker nennt er Nucleoside. Die ursprünglich von aus dem Zellkern gewonnenen reinen Nucleinsäuren sind aus vier derartigen Nucleosidmolekülen aufgebaut, es werden Polynucleotide genannt. Hier sei schon hervorgehoben, daß ein wesentl. Unterschied der pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren (P. Nucleotide) darin besteht, daß die Kohlenhydratgruppe in den pflanzlichen Polynucleotiden eine Pentose (Ribose) in den tierischen P. Nucleotiden wahrscheinlich eine Hexose (noch unbekannter Konstitution) ist. Diese Unterscheidung von pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren durch die Kohlenhydratgruppe trifft nur für die Polynucleotide zu. Es gibt im tierischen Organismus in einzelnen Organen auch Mononucleotide, die pentosehaltig sind (Guanylsäure, Adenylsäure). Diese pentosehaltigen Mononucleotide des tierischen Organismus dürften weniger für den Aufbau der tierischen Korpussubstanz von Bedeutung sein. Sie haben in den Organen, in welchen sie vorkommen (Pankreas, Muskel) eine noch unbekannte besondere Funktion. Nach den neuesten Ansichten (Thannhäuser und Blanc⁹) scheint es fraglich, ob das Molekül der tierischen Polynucleotide ebenso wie das Molekül der pflanzlichen Polynucleotide aus vier Mononucleotiden aufgebaut ist. Diese Autoren glauben auf Grund ihrer Versuche annehmen zu müssen, daß die Purine im Molekül der tierischen Polynucleotide nicht in Nucleotidbindung verankert sind.

A. Chemie der Kernsubstanzen

Eine Reihe von Purinen, die Harnsäure (1776 durch Scheele¹⁰), das Xanthin, „*theobromine*“ (1820 durch Liebig¹¹), das Guanin (Unger¹²) und eine andere, die als „*theophylline*“ (1820 durch Liebig¹³) bezeichnet wird, gehören zu einer Klasse zugrunde liegenden aus $C_4N_4H_2$ bestehenden Körper, nennt man Fischer Purin (purum uricum). Der Purinring ist aufgebaut aus einem Pyrimidinring und einem Imidazolring:

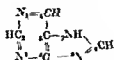


oder aus einem Skelet von drei Kohlenstoffatomen, an die zwei Harnstoffreste gegliedert sind:

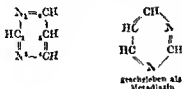


Die reinen Nucleinsäuren sind aus dem Nuclein durch Hydrolyse gewonnen. Die Nucleinsäuren sind in wässriger Lösung als Nucleate vorzufinden.

Zur einheitlichen Benennung der sich vom Purin ableitenden Substanzen hat Emil Fischer¹² die im Molekül vorhandenen Atome mit Zahlen versehen



Auch der den Pyrimidinen zugrunde liegende Körper, das Pyrimidin, wurde von Emil Fischer hergestellt und zur Charakterisierung seiner Derivate mit folgenden Zahlen belegt



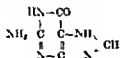
Adenin ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_5$, 6 Aminopurin)



Adenin wird durch Hydrolyse von Nucleinsäuren gewonnen. Es ist ein weißer, kristalliner Körper, der in Wasser leicht löslich ist. Seine Salze sind in Wasser schwer löslich.

Seine Salze s. Steudel¹³, Feulgen¹⁴, Brahm¹⁵, Thannhauser¹⁶

Guanin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$, 2 Amino 6 Oxyurin)



Es wird wie das Adenin aus der mineralischen Hydrolyseflüssigkeit tierischer und pflanzlicher Nucleinsäuren gewonnen. Im Gegensatz zu dem Adenin ist es in Wasser nahezu unlöslich. Zur Darstellung eignet sich sein schwer lösliches Pikrat und seine mineralischen Salze. In Ammoniak ist es nur in Spuren löslich, während Adenin sich leicht löst (Färbungsmethode). Über seine chemischen Eigenschaften s. Steudel¹³, Feulgen¹⁴, Brahm¹⁵, Thannhauser¹⁶.

Von den Oxyurinen ist nur das Hypoxanthin in einer Nucleinsäure, Oxyurine nämlich in dem Mononucleotid Inosinsäure, die im Muskel vorkommt, vorgebildet. Xanthin und Harnsäure sind in keiner Nucleinsäure vorgebildet. Sie entstehen aus den abgespaltenen Aminopurinen durch Desaminierung und Oxydation.

Hypoxanthin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$, 6 Oxyurin)



Arbeit festgestellt, daß die Nucleinsäuren in der Natur vorkommen.

chieden
Gruppe
(durch
es wahr-
einsäure

sich in der Weise vollzieht, daß das Kohlenhydrat mit seiner Aldehydgruppe

und Phosphorsäure zusammengesetzt sind, heißt Levene Nucleotide, die einfachen Komplexe Purin- oder Pyrimidinzucker nennt er Nucleoside. Die

" Nucleinsäuren sind aus
werden Polynucleotide
ntlicher Unterschied der

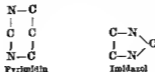
pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren (Polynucleotide) darin besteht, daß die Kohlenhydratgruppe in den pflanzlichen Polynucleotiden eine Pentose (Ribose), in den tierischen Polynucleotiden wahrscheinlich eine Hexose von noch unbekannter Konstitution ist. Diese Unterscheidung von pflanzlichen und tierischen Nucleinsäuren durch die Kohlenhydratgruppe trifft nur für die Polynucleotide zu. Es gibt im tierischen Organismus in einzelnen Organen auch Mononucleotide, die pentosehaltig sind (Guanylsäure, Adenylsäure). Diese pentosehaltigen Mononucleotide des tierischen

den Aufbau der tierischen Kernsubstanz
Organen, in welchen sie isoliert vorkommt

unbekannte, besondere Funktion. Nach den neuesten Arbeiten (Thannhauser und Blanco¹⁰) scheint es fraglich, ob das Molekül der tierischen Polynucleotide ebenso wie das Molekül der pflanzlichen Polynucleotide aus vier Mononucleotiden aufgebaut ist. Diese Autoren glauben auf Grund ihrer Versuche annehmen zu müssen, daß die Purine im Molekül der tierischen Polynucleotide nicht in Nucleotidbindung verankert sind.

A. Chemie der Kernsubstanzen.

Eine Reihe von Purinen, die Harnsäure (1776 durch Scheele¹¹), das Xanthin (Marcet 1817¹²), das Hypoxanthin (Scherer 1850¹³), das Guanin (Unger 1846¹⁴), waren in ihrer elementaren Zusammensetzung schon lange bekannt. Eine genauere Kenntnis des molekularen Aufbaues dieser Körper verschaffte uns aber erst die synthetische Arbeit von Emil Fischer¹⁵. Den dieser ganzen Körperklasse zugrunde liegenden aus $C_5N_4H_4$ bestehenden Körper nannte Emil Fischer Purin (purum uricum). Der Purinring ist aufgebaut aus einem Pyrimidinring und einem Imidazolring



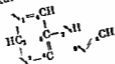
oder aus einem Skelet von drei Kohlenstoffatomen, an die zwei Harnstoffreste gegliedert sind



Die einfachen
Spaltprodukte
der Nuclein-
säuren
in den Nucleinen
vorgebildete
Urine

Chemie der Kernsubstanzen

Auch der einheitlichen Benennung der sich vom Purin ableitenden Substanzen hat F. mit Fischer¹⁵ die im Molekül vorhandenen Atome mit Zahlen versehen



Auch der den Pyrimidinen zugrunde liegende Körper das Pyrimidin wurde von F. mit Fischer hergestellt und zur Charakterisierung seiner Derivate mit folgenden Zahlen belegt

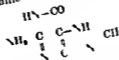


Adenin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5$, 6 Aminopurin)



Das Adenin entsteht aus tierischen und pflanzlichen Nucleinsäuren durch mineral-säure Hydrolyse. Aus der sauren Hydrolyseflüssigkeit kann es nach Steudel¹⁶ gewonnen werden. Es bildet mit Pikrinsäure ein unlösliches Pikrat, das sich besonders gut zur Isolierung eignet. Über seine chemischen Eigenschaften und seine Salze s. Steudel¹⁶ Feulgen¹⁷ Brahm¹⁸ Thannhäuser¹⁹

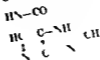
Guanin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$, 2 Amino-6 Oxypurin)



Es wird wie das Adenin aus der mineral-säuren Hydrolyseflüssigkeit tierischer und pflanzlicher Nucleinsäuren gewonnen. Im Gegensatz zu dem Adenin ist es in Wasser nahezu unlöslich. Zur Darstellung eignet sich sein schwer lösliches Pikrat, welches in Ammoniak ist es nur in Spuren löslich. Wären Adenin so leicht löslich (Brennungsmethode). Über seine chemischen Eigenschaften s. Steudel¹⁶ Feulgen¹⁷ Brahm¹⁸ Thannhäuser¹⁹

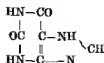
Von den Oxypurinen ist nur das Hypoxanthin in einer Nucleinsäure nämlich in dem Mononucleotid Inosinsäure die im Muskel vorkommt vorgebildet. Xanthin und Harnsäure sind in keiner Nucleinsäure vorgebildet, sie entstehen aus den abgespaltenen Aminopurinen durch Desaminierung und Oxidation

Hypoxanthin ($\text{C}_5\text{H}_5\text{N}_5\text{O}$, 6 Oxypurin)



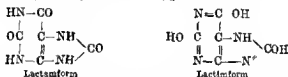
Das Hypoxanthin entsteht durch saure Hydrolyse aus der Inosinsäure, ferner durch Lösung mit ammoniakalischer Silberlösung oder sein Silbersalz. Über die chemischen Eigenschaften und seiner Salze s. Steudel¹⁶, Feulgen.

Xanthin ($C_5H_4N_4O_2$, 2, 6 Dioxypurin)



Das Xanthin entsteht durch Desaminierung aus dem Guanin. In Wasser ist das Xanthin nahezu unlöslich. Zur Darstellung eignet sich sein charakteristisches Nitrat. Mit ammoniakalischer Silberlösung bildet es, wie das Hypoxanthin, unlösliche Silbersalze. Das Xanthin hat schwache basische und stärkere saure Eigenschaften, gegenüber Alkalien verhält es sich wie eine zweibasische Säure. Über seine chemischen Eigenschaften und seine Salze s. Brahm¹⁸, Thannhauser¹⁹.

Harnsäure ($C_5H_4N_4O_3$, 2, 6, 8 Trioxypurin)



Die Darstellung durch Oxydation aus Xanthin ist nicht gangbar, da der Purinring sich aufspaltet. Die Harnsäure kann aus Harn, in größeren Mengen aus Schlangengexcrementen gewonnen werden. Zur präparativen Herstellung benutzt man heute ausschließlich die Synthese. Die Harnsäure besitzt nach ihrer Konstitution eine dreifache Basizität. Es sind aber nur zwei Reihen von Salzen bekannt, von denen man die primären als saure Salze, Typus Mononatriumurat $C_5H_3N_4O_3Na$, die sekundären als neutrale Salze $C_5H_2N_4O_3Na_2$ bezeichnet.

Die Löslichkeit der freien Harnsäure wird von den Autoren ganz verschieden angegeben. Bei Temperaturen von 20–37° schwanken die Angaben von $1/10075$ – $1/29450$ (Zusammenstellung s. Brahm¹⁸).

Diese Widersprüche haben in verschiedenen Momenten ihre Ursache: 1. die Harnsäure zersetzt sich sehr leicht in alkalischen Medien, 2. bakterielle Verunreinigungen des Wassers bedingen schon nach kurzer Zeit eine Zerstörung der Harnsäure, 3. die Neigung der Harnsäure, übersättigte Lösungen zu bilden. Schade und Boden²⁰ fanden, daß die Harnsäure durch Kochen mit Basen in kolloidale Lösung gebracht werden kann. Obgleich derartig kolloidale Lösungen von Lichtwitz²¹ und Gudzent²² angezweifelt wurden, ist die Möglichkeit einer kolloidalen Lösung nicht von der Hand zu weisen. Übersättigte Lösungen und kolloidale Lösungen sind nicht prinzipiell, sondern nur graduell voneinander verschieden. Bechhold und Ziegler²³ durften voll ständig recht haben, wenn sie sagen: es liegt nur am Zeitpunkt, wann man eine derartige übersättigte Lösung untersucht, um dann eine molekular übersättigte oder eine kolloidale Lösung anzutreffen.

Die physikalischen Konstanten einer wäßrigen Harnsäurelösung wurden von His und Paul²⁴, Gudzent²⁵, Kohler²⁶ bestimmt. Die beschriebenen Löslichkeitsverhältnisse gelten nur für einfach wäßrige Lösungen, in Lösungsmitteln,

Chemie der Harnsubstanzen

in denen noch andere Krystalloide oder gar Kolloide vorhanden sind, werden sie zufällig. Im Harn, wo je nach der Acidität neben Salzen der Harnsäure auch freie Harnsäure vorhanden ist, und zu gleicher Zeit andere Krystalloide in verschiedener Konzentration sowie die verschiedensten kolloide gegenwärtig sind, können die Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure nicht auf so einfache Formeln gebracht werden wie es von den oben zitierten Autoren für die wässrigen Lösungen versucht worden ist. Die theoretischen Betrachtungen der Löslichkeitsbedingungen der Harnsäure in wässriger Lösung haben deshalb für die Löslichkeitsbedingungen in den Säften und im Harn nur ganz bedingten Wert.

Diese Überlegung gilt nicht nur für die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure in gleicher Weise sogar in noch stärkerem Maße treffen sie für die Löslichkeitsbedingungen der harnsauren Salze in den Körperflüssigkeiten zu. Die harnsauren Salze zeigen noch vielmehr als die freie Harnsäure die Neigung über primäres harnsaures Salz Mononatriumurat vorhanden sekundäres Salz zu physiologischen Flüssigkeiten nicht vorkommen. Die Löslichkeitsverhältnisse der Alkalisalze der Harnsäure wurden von Gudrent²⁵ und neuerdings von Kohler²⁶ untersucht. Die Auffassung Gudrents²⁵ einer bestandigen Lactim und einer unbestandigen Lactinurform hat sich nicht erwiesen. Er hat übersättigten Urat zeigen konnte daß Löslichkeit und Löslichkeit auch in übersättigten Urat für die übersättigte Lösung freier Harnsäure zeigen konnten daß es auf den Zeitpunkt ankommt in dem die physikalischen Eigenschaften der Lösung ermittelt werden.

Im Blute und in den Säften ist die Harnsäure als Mononatriumurat gelöst enthalten. Die Löslichkeitsverhältnisse sind hier besonders kompliziert, da das Serum eine kolloidgeschützte Lösung der verschiedensten Krystalloide darstellt. Die Löslichkeitsverhältnisse des Mononatriumurats in einfach wässriger Lösung sind aus diesen Gründen nur mit großer Vorsicht zu den Löslichkeitsbedingungen des Urates im Serum und in den Gewebeflüssigkeiten in Parallele zu setzen.

Die Herstellung von Mononatriumurat in krystallinischer Form geschieht am besten nach der Vorschrift von Gudrent²⁵. Von den harnsauren Alkali salzen ist das Lactimurat am leichtesten wasserlöslich. Von organischen Basen hat Piperazin die Harnsäure in nicht unbeträchtlichen Mengen (über Quadr urat) verestert man Salze die im Molekül primär harnsaures Natrium und ein Molekül freie Harnsäure enthalten. Derartige lockere Verbindungen wurden auch Mononatriumurat (Hollis²⁷) Natriumurat (Landois²⁸) genannt. Die Existenz derartigen Verbindungen ist wiederholt angezweifelt worden und die Wahrscheinlichkeit daß die Quadrurate Cements von Kohler²¹ trotz gegenteiliger Behauptungen von W. F. Ringer²⁹ groß geworden.

Für den qualitativen Nachweis der Harnsäure genügt die alte Murexidprobe. Es ist hier nicht der Platz auf die ausführlichen Angaben in den harnsauren Methoden von Alderkalien und in C. Neubergs³⁰ Methoden. Bei ausreichender Menge sind die gravimetrischen Methoden von Ludwig und Salkowski³¹ und von Krüger und Purine³² die besten. Man kann auch zur Bestimmung der Harnsäure und der Purine die gravimetrische Methode mit einer Titrationmethode überkreuzen. Für Bestimmungen der Harnsäure in kleinen Mengen (Serum) eignet sich die colorimetrische Methode.

Quantitative Bestimmung der Harnsäure

mit Phosphorwolframsäure am besten, beste Vorschrift nach Otto Folin³⁶ für Serum, nach Benedict Franke³⁷ für kleine Urinmengen

Die methylierten
Purine

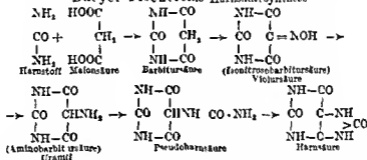
Von den methylierten Purinen ist keines im tierischen Organismus vor gebildet. Es haben nur die Methylxanthine pharmakologische Bedeutung, es sind dies das 3,7 Dimethylxanthin (Theobromin), das 1,3 Dimethylxanthin (Theophyllin) und das 1,3,7 Trimethylxanthin (Coffein). Ihr Vorkommen im Harn ist immer auf Zufuhr von Tee oder Kaffee zurückzuführen.

Synthese der
Purine

Der erste synthetische Versuch Liebig's und Wohlers³⁸, die Harnsäure aus Uramil und Cyansäure aufzubauen, mußte 25 Jahre später nach Adolf von Baeyer³⁹ den synthetischen Gedanken Liebig's abermals auf und brachte Uramil und cyansaures Kali in Reaktion. Das Reaktionsprodukt war die Pseudo harnsäure, eine Substanz, die sich nurmehr um ein Wassermolekül von der wirklichen Harnsäure unterschied. Den Ringschluß der Pseudoharnsäure unter Wasseraustritt zur Harnsäure herbeizuführen, gelang Emil Fischer¹⁵ erst 30 Jahre später, indem er Pseudoharnsäure mit Oxalsäure verschmolz. Eine Synthese der Harnsäure war zwar schon im Jahre 1882 von Horbaczewski⁴⁰ durch Schmelzen von Glykokoll und Harnstoff und von Behrend⁴¹ durch geführt worden, welcher Acetessigester und Harnstoff kombinierte, über das so entstehende Methyluracil zur Isodiharnsäure gelangte und diese dann mit Harn stoff zur Harnsäure vereinigte. Aber keine dieser Synthesen gewährte einen so klaren Einblick in die Struktur der Harnsäure wie die Baeyer-Fischer Synthese.

Synthese der Harnsäure (2,6,8 Trioxypurin)

Baeyer-Fischer'sche Harnsäuresynthese



Von dieser Synthese ausgehend arbeitete Emil Fischer¹⁵ die ganze Purin gruppe durch. In der Hauptsache benutzte er fünf Methoden: 1. Synthese der

und Aminoderivate, 5. die Reduktion der Chlorpurine durch Jodwasserstoff oder Zinkstaub zu den entsprechenden Wasserstoffverbindungen. Mit Hilfe dieser Methoden ist es Emil Fischer gelungen, die in den Nucleinsäuren vor kommenden Purine, die aus den Aminopurinen ent stehen, und Harnsäure, die methylierten feine auf synthetischem Wege her zu stellen.

Die in den
Nucleinsäuren
vorgebildeten
Pyrimidine



Das Thymin ist von Albrecht Kossel und Neumann⁴² als Spaltstück der Thymusnucleinsäure gefunden worden. Das Thymin ist ein sehr schön kristallisierender Körper, der erst über 300° schmilzt. Es wird durch die Reaktion von Baudisch und Treat B. Johnson⁴³ nachgewiesen. Das Thymin ist nur in der tierischen Nucleinsäure enthalten, es fehlt in den pflanzlichen Nucleinsäuren.

Cytosin (2 Oxy 6 Aminopyrimidin $C_4H_5N_3O$)



Das Cytosin wurde von Kossel und Neumann⁴⁴ aus tierischer Nucleinsäure gewonnen. Es ist auch als Baustein der pflanzlichen Nucleinsäuren in diesen vorgebildet. Zur Isolierung eignet sich sein Pikrat. Es gibt eine Farbreaktion mit Bromwasser, die von Wheeler und Johnson⁴⁵ angegeben wurde, die gleiche Reaktion gibt auch Uracil.

Uracil (2,6 Dioxypyrimidin $C_4H_4N_2O_2$)



Das Uracil wurde von Ascoli⁴⁶ im Kosselschen Laboratorium aus Hefenucleinsäure gewonnen. In der tierischen Nucleinsäure ist das Uracil nicht präformiert, in der Hefenucleinsäure ist es sicher vorhanden (Levene, Thannhauser). Das Uracil gibt keine charakteristischen Derivate, es zeigt die beim Cytosin angegebene Farbreaktion nach Wheeler und Johnson⁴⁵.

Eine quantitative
Pyrimidine nach einem
ist, kennen wir bisher n
sind alle nach der von
Baryt fällbar

das Molekül des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Zuckerkomplexes bis heute noch vollständig im unklaren. Es gibt zwar auch im tierischen Organismus Nucleinsäuren, die pentoschaltig sind. Diese sind aber keine, echten Nucleinsäuren (Polynucleotide), sondern einfache Nucleinsäuren (Mononucleotide) welche nur einen Purin Kohlenhydrat Phosphorsäure Komplex enthalten. Es sind dies die aus der Muskelsubstanz gewonnene Inosinsäure, und die in der Bauchspeicheldrüse neben einer echten tierischen Nucleinsäure vorkommende Guanylsäure.

Die ersten Angaben über den in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorkommenden Kohlenhydratkomplex machte Kossel⁴⁷ durch den Nachweis furfurolbildender Gruppen.

Bald darauf konnte Hammarsten⁴⁸ aus Guanylsäure ein Ozon darstellen. B. Salkowski⁴⁹ identifizierte dieses Ozon als das Ozon einer Pentose. C. Neuberg⁵⁰ sprach die in Inosinsäure und Guanylsäure enthaltene Pentose als ein 1-Nylose an, während Hauser und Wenzel⁵¹ zeigen konnten, daß die

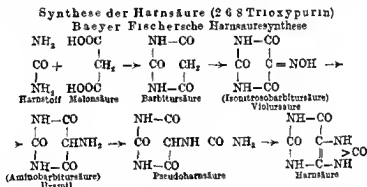
mit Phosphorwolframsäure am besten, beste Vorschrift nach Otto Folin³⁶ für Serum nach Benedict-Franke³⁷ für kleine Urnmengen

Die methylierten
Purine

Von den methylierten Purinen ist keines im tierischen Organismus vor gebildet. Es haben nur die Methylxanthine pharmakologische Bedeutung, es sind dies das 3,7 Dimethylxanthin (Theobromin), das 1-3 Dimethylxanthin (Theophyllin) und das 1,3,7 Trimethylxanthin (Coffein). Ihr Vorkommen im Harn ist immer auf Zufuhr von Tee oder Kaffee zurückzuführen.

Synthese der
Purine

Der erste synthetische Versuch Liebig's und Wohlers³⁸, die Harnsäure aus Uramil und Cyansaure aufzubauen, mißlang. 25 Jahre später nahm Adolf von Baeyer³⁹ den synthetischen Gedanken Liebig's abermals auf und brachte Uramil und cyansaures Kalium in Reaktion. Das Reaktionsprodukt war die Pseudo harnsäure eine Substanz die sich nurmehr um ein Wassermolekül von der wirklichen Harnsäure unterschied. Den Rangeschluß der Pseudoharnsäure unter Wasseraustritt zur Harnsäure herbeizuführen, gelang Emil Fischer¹⁵ erst 30 Jahre später, indem er Pseudoharnsäure mit Oxalsäure verschmolz. Eine Synthese der Harnsäure war zwar schon im Jahre 1882 von Horbaczewski⁴⁰ durch Schmelzen von Glykokoll und Harnstoff und von Behrend⁴¹ durch geführt worden welcher Acetessigester und Harnstoff kombinierte, über das so entstehende Methyluracil zur Isodialursäure gelangte und diese dann mit Harn stoff zur Harnsäure vereinigete. Aber keine dieser Synthesen gewährte einen so klaren Einblick in die Struktur der Harnsäure wie die Baeyer-Fischer Synthese.



Von dieser Synthese ausgehend arbeitete Emil Fischer¹⁵ die ganze Purin gruppe durch. In der Hauptsache benutzte er fünf Methoden: 1. Synthese der

2. von Pseudo
3. in
4. in
5. Thio

und Aminoderivate 5. die Reduktion der Chlorpurine durch Jodwasserstoff oder Zinkstaub zu den entsprechenden Wasserstoffverbindungen. Mit Hilfe dieser Methoden ist es Emil Fischer gelungen die in den Nucleinsäuren vor gebildeten Aminopurine Adenin und Guanin, die aus den Aminopurinen ent standenenden Oxypurine Hypoxanthin Xanthin und Harnsäure, die methylierten

Die in den
Nucleinsäuren
vorgebildeten
Pyrimidine



Das Thymin ist von Albrecht Kossel und Neumann⁴² als Spaltstück der Thymusnucleinsäure gefunden worden. Das Thymin ist ein sehr schon krystallisierender Körper, der erst über 300° schmilzt. Es wird durch die Reaktion von Baudisch und Treat B. Johnson⁴³ nachgewiesen. Das Thymin ist nur in der tierischen Nucleinsäure enthalten, es fehlt in den pflanzlichen Nucleinsäuren.

Cytosin (2 Oxy 6 Aminopyrimidin $C_4H_5N_3O$)



Das Cytosin wurde von Kossel und Neumann⁴⁴ aus tierischer Nucleinsäure gewonnen. Es ist auch als Baustein der pflanzlichen Nucleinsäuren in diesen vorgebildet. Zur Isolierung eignet sich sein Pikrat. Es gibt eine Farbreaktion mit Bromwasser, die von Wheeler und Johnson⁴⁵ angegeben wurde, die gleiche Reaktion gibt auch Uracil.

Uracil (2,6 Dioxypyrimidin $C_4H_2N_2O_2$)



Das Uracil wurde von Ascoli⁴⁶ im Kosselschen Laboratorium aus Hefenucleinsäure gewonnen. In der tierischen Nucleinsäure ist das Uracil nicht präformiert, in der Hefenucleinsäure ist es aber vorhanden (Levene, Thannhauser). Das Uracil gibt keine charakteristischen Derivate, es zeigt die beim Cytosin angegebene Farbreaktion nach Wheeler und Johnson⁴⁵.

Eine quantitative Bestimmung der Pyrimidine und eine Trennung der Pyrimidine nach einem Verfahren, wie es bei der Bestimmung der Purine möglich ist, kennen wir bisher nicht. Die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidine sind alle nach der von Kutscher⁴⁷ angegebenen Methode mit Silbernitrat und Baryt fällbar.

sehen
ähnlich
lichen Nucleinsäuren ein 5 Zucker, eine Pentose vorgebildet ist, ist man über das Molekül des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Zuckerkomplexes bis heute noch vollständig im unklaren. Es gibt zwar auch im tierischen

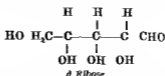
Die in den
Nucleinsäuren
vorgebildeten
Kohlenhydrate

Es sind dies die aus der Muskelsubstanz gewonnene Inosinsäure, und die in der Bauchspeicheldrüse neben einer echten tierischen Nucleinsäure vorkommende Guanylsäure.

Die ersten Angaben über den in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorkommenden Kohlenhydratkomplex machte Kossel⁴⁸ durch den Nachweis furolobildender Gruppen.

Bald darauf konnte Hammarsten⁴⁹ aus Guanylsäure ein Osazon darstellen. E. Salkowski⁵⁰ identifizierte dieses Osazon als das Osazon einer Pentose. C. Neuberg⁵¹ sprach die in Inosinsäure und Guanylsäure enthaltene Pentose als ein 1 Xylose an, während Haasler und Wenzel⁵² zeigen konnten, daß die

Pentose keine Xylose und keine Arabinose ist. Erst P. A. Levene⁵³ und seine Mitarbeiter konnten die Natur der Pentose als eine bis dahin noch unbekannte Pentose der d-Ribose einwandfrei feststellen.



Die von Levene⁵³ und seinen Mitarbeitern erstmals aus der Hefenucleinsäure analytisch gewonnene d-Ribose wurde von van Ekenstein und Plankma⁵⁴ synthetisch hergestellt. Schmelzpunkt 87° (α)_D = -19.5°. Bildet mit p-Bromphenylhydrazin ein Osazon Sm P 180—185°.

Bei der sauren Spaltung der pflanzlichen Nucleinsäure wird die Aldehydgruppe der Pentose freieristischen Reaktionen einHydrolysenflüssigkeit der

Über die Kohlenhydratgruppe der tierischen Nucleinsäure weiß man nur, daß bei der Hydrolyse mit starker Schwefelsäure Lavulinsäure entsteht. Dieser Befund ist von A. Kossel⁵⁵ erhoben, der aus der schwefelsauren Hydrolysenflüssigkeit die Lavulinsäure mit Äther extrahierte. Weder Hydrolysen mit

mit Salpetersäure eine zuckersäureähnliche Substanz, die er Epizuckersäure nennt, erhalten zu haben, ist bisher nicht bestätigt.

Ich habe bereits erwähnt, daß in keiner Hydrolysenflüssigkeit von tierischer Nucleinsäure bisher ausgesprochene Aldehydreaktionen zu erzielen waren. Auch die Angaben Feulgen⁵⁷ bei der milden sauren Hydrolyse einer Thyminsäure

tenen tierischen Nucleinsäure mit fuchsin-schwefliger Säure ist eine zu vieldeutige Reaktion, um prinzipiell als Aldehydreaktion angesprochen zu werden. Der Umstand, daß die Orcinreaktion mit dem Bialschen Reagens bei pflanzlichen und bei tierischen Nucleinsäuren verschieden verläuft, sagt zwar, daß in beiden Nucleinsäuren verschiedene Kohlenhydratkomplexe vorhanden sind, sagt aber über die Natur des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Komplexes nichts aus. Auch die Elementaranalyse der Thymusnucleinsäure gibt bei ihrem hohen Molekulargewicht keinen Anhaltspunkt über das im Molekül enthaltene Kohlenhydrat. Zudem ist die Anzahl der C-Atome bis heute noch nicht festgelegt, da ja die Analysenkörper nicht kristallisiert gewonnen wurden. Neuerdings hat Feulgen⁵⁷ auf zwei Reihen schon nach kurzer milder zeigt der auf diese Weise spanreaktion und eine Reihe mit fuchsin-schwefliger Säure soll nur echten Aldehyden zukommen. Es ist aber nicht anzusehen, auf welche Weise bei der milden sauren Hydrolyse ein echter

hydratkomplexes nur so viel aussagen, daß es mit grober Wahrscheinlichkeit

Chemie der Kernsubstanzen

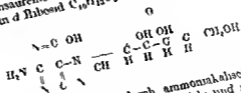
gewöhnlicher Zucker ist. Es scheint die Mischungsform eines Kohlenhydrats und einer Nucleinsäure einen ringförmigen Kohlenhydratkörper darzustellen, welcher wahrscheinlicher als die bisher noch unbegründete Annahme eines Nucleinsäure-Nucleosids zu sein scheint. Nach den bisher vorliegenden Analysen enthält die Nucleinsäure ein Molekül Orthophosphorsäure. Seit der Entdeckung der Nucleine enthalten auch die bisher untersuchten Nucleoside ein Molekül Orthophosphorsäure. Es ist noch anzunehmen, daß die Nucleoside eine orthophosphorsäurehaltige Nucleinsäure darstellen.

Während Bursans Neuberg und Brabbs noch annehmen, daß die Phosphorsäure mit ihren freien Valenzen gleichzeitig an der Paringruppe und an der Kohlenhydratgruppe verankert ist, brachten die Leveneschens Forschungen mit einem Schlag neue Gesichtspunkte in die Nuclein-urechemie. Es gelang ihnen und Jacobs* durch ammoniakalische Hydrolyse aus der Hefenucleinsäure und Jacobs* durch ammoniakalische Hydrolyse aus der Hefenucleinsäure wertvolle Komplexe zu isolieren, welche nur aus Purinen oder Pyrimidinen und Nucleinsäuren (Hypoxanthosin) auf dem Purinkern (Glocke) bestehen. Das erste derartige Nucleosid (Hypoxanthosin) auf dem Purinkern (Glocke) besteht aus einem Purin- und einem Nucleinsäure-Teil.

mit einem Seiting
vene und Jacobs durch andere
are kristalline komplexe zu isolieren
men und den in der Hefenucleinsäure vorgebildeten Purinkern
nd Jacobs nannten diese komplexen das Inosin
die der Inosinsäure gewinnend aus Inosin
Fischer¹⁰ diskutiert Fischer
keino Diaz Amine sondern
Wenn C8 im Purining
Nucleinsäuren
Da Nucleotide uml
C8 anzunehmen
richtige Azofarbstoffe sind die am 8 Kohlenstoff sitzen
nicht kupplung statt Da Nucleotide uml
besetzt ist findet keine Kupplung sein die Glucosebindung bei C8 anzunehmen
nicht kupplung konnte man gezeigt sein die Glucosebindung bei C8 anzunehmen
Die synthetischen Arbeiten von E. Fischer und Helferich¹¹ zeigten aber daß
die Glucoside bei C8 nicht so leicht hydrolyzierbar sind als die Glucoside bei
denen der Zuckerrest im Purining an N7 sitzt Es dürfte demnach die Glucosid-
bindung in der unten wiedergegebenen Formulierung von Levene vorläufig di-
größte Wahrscheinlichkeit haben
Im Hefenucleinsäuremolekül sind Guanin und Adenin vorgebildet D
 $C_{10}H_{12}O_6N_4$

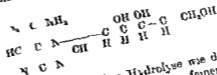
9

Guanosin (Guanin d Ribosid $C_{10}H_{12}O_7N_5$)
 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{C}-\text{OH} \end{array}$
 $\begin{array}{c} \text{OH OH} \\ | \quad | \\ \text{C}-\text{C} \end{array}$
 $\begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{array}$



entsteht aus der Hefenucleinsäure durch ammoniakalische Hydrolyse unter Druck. Es kristallisiert in schönen Nadeln und ist in Wasser schwer löslich (Levene).

Adenosin (Adenin + Ribosid $C_{10}H_{12}N_4O_4$)

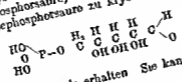


Das Adenosin entsteht bei der gleichen Hydrolyse wie das Guanosin es ist in Wasser leicht löslich und kristallisiert ebenfalls in feinen Nadelchen. Außer in der Hefenucleinsäure kommen diese Nucleoside noch in den Pflanzen (Guanosin

Chemie der Kernsubstanzen

ringes wie bereits Levene und La Forge⁶⁶ wahrscheinlich machen konnten In einer Reihe sehr interessanter synthetischer Arbeiten in der Pyrimidinreihe konnten Treat B Johnson⁶⁸ und seine Mitarbeiter die Ansicht festigen daß die Glucosidbindung in 4 Stellung des Pyrimidinkernes sitzt Die gleichen Autoren konnten zwar Pyrimidinnucleoside synthetisch herstellen jedoch ist die Synthese der in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pyrimidinnucleoside bisher nicht gelungen

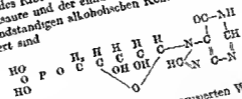
Nachdem Levene und Jacobs⁶⁷ durch die Darstellung der Purin und Pyrimidinnucleoside die Verkettung des Kohlenhydrates in den pentosehaltigen Nucleinsäuren mit den Purinen und Pyrimidinen in glucosidartiger Bindung erwiesen hatten gelang es den gleichen Forschern⁶⁷ zu zeigen daß in den einfachen Kohlenhydraten die Phosphorsäure mit der endständigen CH₂OH Gruppe durch milde saure Hydrolyse mit 1proz Salzsäure in der Hitze aus der Inosin säure (Hypoxanthosin Phosphorsäure) das Purin abzuspalten und den verbleibenden Rest als Ribosephosphorsäure zu kristallisieren d Ribosephosphor saure C₅H₁₁O₆P



Zucker Phos
phorsäure Ester

wurde als kristallisiertes Bariumsalz erhalten Sie kann weiter zur Phosphor d Ribosensäure oxidiert werden Ein Kohlenhydrat Phosphorsäure Komplex aus tierischen Nucleinsäuren zu isolieren ist bisher ebensowenig gelungen wie die Darstellung von entsprechenden Puringlucosiden der tierischen Nucleinsäure

Die Inosinsäure wurde von Liebig⁶⁹ bereits im Jahre 1847 aus Fleisch extrakt gewonnen Liebig erkannte die Natur dieses Körpers nicht Erst die Untersuchungen von Hauser⁷⁰ und später die Untersuchungen von Neuberg und Brahm⁷¹ zeigten daß die Inosinsäure aus Hypoxanthin einer Pentose und Phosphorsäure zusammengesetzt ist Die bereits erwähnten Arbeiten von Levene und W A Jacobs⁶⁷ führten zur Darstellung des Purinnucleosids Inosin (Hypoxanthosin) und des Ribose Phosphorsäure Esters Damit war der molekulare Aufbau der Inosinsäure und der Ribose Nucleinsäure geklärt als Puringlucoside die an der endständigen alkoholischen Kohlenhydratgruppe mit der Phosphorsäure verestert sind

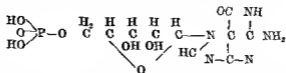


Die einfachen
pentosehaltigen
Nucleinsäuren
des tierischen
Organismus

Derartige Komplexe sind einzigartig in der organisierten Welt nur in den Kernsubstanzen vorgebildet Sie haben saure Eigenschaften und vermögen mit basischen Komplexen wie sie im Eiweißmolekül enthalten sind Verbindungen einzugehen Die Inosinsäure wurde bisher nur aus Muskelfleisch gewonnen, das beste Ausgangsmaterial für ihre Darstellung ist Fleischextrakt Nach neueren Untersuchungen von Embden⁷² ist die Muttersubstanz der Inosinsäure im Muskelfleisch Adenylsäure (Adenosinphosphorsäure) Embden konnte diese Säure als kristallisiertes Brucinsalz aus dem Muskelfleisch isolieren Die von Embden aus dem Muskel dargestellte Adenosinphosphorsäure unterscheidet sich von der in dem Hefepolynucleotid enthaltenen Adenosinphosphorsäure durch die Stelle an welcher die Phosphorsäure mit dem Kohlenhydrat verestert ist

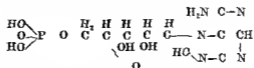
(Embsen und Schmidt^{70b}) H Jackson⁷¹ glaubt Adenylsäure auch im menschlichen Blut gefunden zu haben

Guanylsäure $C_{10}H_{14}O_8N_5P$ (Guanosinphosphorsäure)



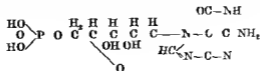
Die Guanylsäure kommt neben einer echten Nucleinsäure (Polynucleotid) im Pankreas vor. Sie wurde von Hammarsten⁴⁹ und Bang⁷² isoliert und soll auch in Leber⁷³ und Milz⁷⁴ enthalten sein. Die Guanylsäure ist sicherlich kein abgespaltenes Nucleotid eines echten Polynucleotids, da in der Thymusnucleinsäure pentosehaltige Komplexe nicht vorgebildet sind. Sie figuriert als selbständige einfache Nucleinsäure im Pankreas. Das Vorkommen in anderen Organen scheint mir als nicht sichergestellt. Die Ansicht Feulgen's⁷⁵ daß im Pankreas ein Guanylnucleinsäurekomplex d. h. eine feste Verbindung der pentosehaltigen Guanylsäure mit einem echten Polynucleotid vorliege erscheint nicht sicher erwiesen. Die Guanylsäure bildet wie Feulgen zeigte 3 Reihen von Natriumsalzen: ein primäres saures, ein sekundäres neutrales und ein tertiäres guanylsäures Natrium, bei dem 1 Na Atom im Guanin sitzen soll. Von diesen Salzen ist nur das tertiäre Salz kristallisiert. Feulgen hat eine Darstellungsmethode der Guanylsäure angegeben, bei der in neutraler Reaktion das sekundäre guanylsäure Natrium durch Natriumacetat fällbar ist und so von dem echten Polynucleotid getrennt wird; das sekundäre Salz wird durch Lösen in Natronlauge in das kristallisierte tertiäre Salz übergeführt. Berkeley⁷⁶ fand Guanylsäure im Pankreas von Hundefischen. Stanley Benedict⁷⁷ hat angegeben daß im Ochsenblut und zwar in den roten Blutkörperchen ein Harnsäurenucleotid vorhanden sei. Sollte sich dieser Befund als richtig erweisen, so dürfte die Vorstufe dieses Harnsäurenucleotids nicht in dem Polynucleotidmolekül der tierischen Nucleinsäure zu suchen sein, es dürften vielmehr das im Pankreas präformierte Mononucleotid, die Guanylsäure oder das im Muskel präformierte Mononucleotid, die Adenylsäure, die Substanzen sein, aus denen durch Desaminierung und Oxydation eine Harnsäure, Pentose, Phosphorsäure hervorgehen konnte.

Die Adenosinphosphorsäure (Adenylsäure $C_{10}H_{14}O_8N_5P$)



Die Adenosinphosphorsäure wurde von Thannhauser und Dorfmueller⁷⁸ sowie von W. Jones und Kennedy⁷⁹ erstmals kristallisiert erhalten. Sie gibt ein sehr schönes Brucinsalz. Die freie Säure kristallisiert in Nadeln. Sm. P. 193°.

Guanosinphosphorsäure (Guanylsäure $C_{10}H_{14}O_8N_5P$)



! Sie in der Hefe
nu jeinssäure
präformierten
einfachen pen-
toschaltigen
Nu teinsäuren

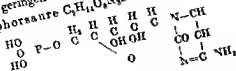
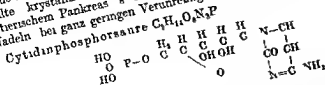
Chemie der Kernsubstanzen
und auch

Chemie der Kernsubstanzen

Die aus Hefenucleinsäure von Lovene⁸⁹ und auch von Jones und Abt⁹¹ her gestellte kristallisierte Guanylsäure ist identisch mit der Guanylsäure aus tierischem Pankreas; diese Freie Guanosphosphorsäure kristallisiert in Nadeln bei ganz geringen Verunreinigungen ist sie gelatines Sm P 180°

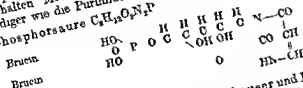
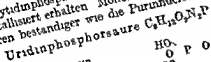
Cytidinphosphorsäure $C_4H_4O_8N_3P$

$$\begin{array}{ccccccc} & & H & H & H & H & N-CH \\ & & C & C & C & C & | \\ HO & P-O & C & C & OH & OH & CO-CH \\ & & & & & & | \\ & & & & & & NH_2 \end{array}$$



Die Cytidinphosphorsäure wurde erstmals von Thannhauser und Dorfmueller^{7a} kristallisiert erhalten. Monokline Kristalle. Die Pyrimidinnucleotide sind gegen Säuren beständiger wie die Purinnucleotide. Darauf beruht ihre Darstellung.

Uridinphosphorsäure $C_8H_{13}O_9N_2P$



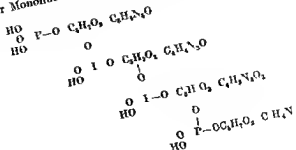
Die Urindphosphorsäure wurde erstmals von Thannhauser und Dorfmueller²² als Brucinsalz dann von Levene²³ als freie Säure kristallisiert erhalten. Das Brucinsalz der Urindphosphorsäure ist das schwer löslichste der ganzen Reihe deshalb ist es am leichtesten isolierbar. Nach den Untersuchungen von Thannhauser und Dorfmueller²² haben ein Adenin Uracid Dinucleotid und ein Uracil Dinucleotid aus der Hefenmeleurensäure erhalten. Nach den Untersuchungen von Levene²³ und Read²⁴ haben ein Adenin Uracid Dinucleotid und ein Uracil Dinucleotid aus der Hefenmeleurensäure erhalten. Nach den Untersuchungen von Thannhauser und Dorfmueller²² haben ein Adenin Uracid Dinucleotid und ein Uracil Dinucleotid aus der Hefenmeleurensäure erhalten. Nach den Untersuchungen von Levene²³ und Read²⁴ haben ein Adenin Uracid Dinucleotid und ein Uracil Dinucleotid aus der Hefenmeleurensäure erhalten.

Die Hefenucleinsäure wurde erst als freie Base durch Jones und Read¹⁾ erhalten. Nach den Untersuchungen von Levene²⁾ ist das schwer lösliche Uracil Dinucleotid aus der Hefenucleinsäure erhalten. Es besteht aus einfachen Nucleosiden Das gleiche wurde von dem von Thannhauser und Dorfmueller³⁾ isolierten Trinucleotid der Triphosphonucleinsäure behauptet (Levene Feulgen⁴⁾ die der Triphosphonucleinsäure entsprechenden Mengen von Mononucleotiden durch die gleiche Hydrolyse der Hefenucleinsäure zu erhalten Sie ist aus den auf S 16; zusammengefasst nach Levene⁵⁾ hängen die einzelnen Mononucleotidkomplex-derartig zusammen daß die Phosphorsäure esterartig in je einem Kohlenhydrat komplex zweier Mononucleotide verankert ist

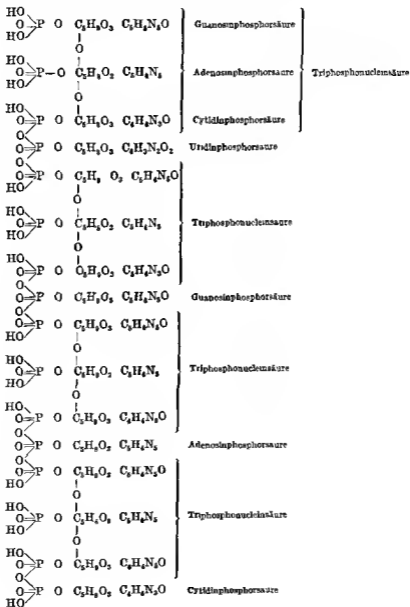
HO — P — O C₆H₄O C₈H₇N₃O

von Levene¹² sind diese von dem von Feigl¹³ nach Levene¹² noch Feigl¹³ erhaltenen Tri-nucleotid der Triphosphonucleoside (eigen) F_3 gelang aber weder Levene¹² noch Feigl¹³ die phosphonucleoside entsprechenden Mengen von Mononucleotiden durch gleiche Hydrolyse der Hefenucleinsäure zu erhalten. Sie ist aus den auf S 162 und 163 besprochenen vier einfachen (zwei) Purin und (zwei) Pyrimidinnucleotiden zusammengesetzt. Nach Levene¹² hängen die einzelnen Mononucleotidkomplexe derartig zusammen, daß die Phosphorsäure esterartig in je einem Kohlenhydrat komplex zweier Mononucleotide verankert ist.

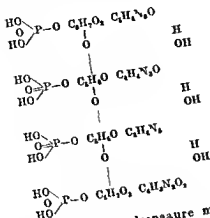
HO — P — O C₄H₇O₄ C₄H₇N₅O₆



Thannhauser nimmt eine Formel an für das Gesamtmolekül, in der auf je ein Molekül Triphosphonucleinsäure ein Molekül Mononucleotid vorhanden ist. Während in der Triphosphorsäure die 3 Mononucleotide durch Sauerstoffbrücken der Kohlenhydrate verknüpft sind, sind die Mononucleotide nur durch Phosphorsäureanhydridbindungen im großen Molekül mit den Trinucleotidkomplexen verkettet. Diese Formel drückt die experimentelle Tatsache aus, daß bei milder ammoniakalischer Hydrolyse sowohl die 4 Mononucleotide als auch ein Trinucleotidkomplex entstehen. Es muß aber zugegeben werden, daß die Triphosphonucleinsäure, solange sie nicht kristallisiert erhalten wird, als chemisches Individuum nicht sicher erwiesen ist.

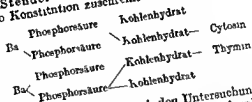


W. Jones nimmt auf Grund seiner Untersuchungen folgende Formel der Hefenucleinsäure an



Durch Spaltung der Thymusnucleinsäure mit 2proz. Schwefelsäure (Levene und Jacobsen) eine Thyminderivatsäure und eine Thyminderivatsäure. Thyminderivatsäure isoliert Thannhauser und Ottenstein konnten durch pikrinsäure Hydrolyse der Thymusnucleinsäure, die gleichen Diphosphorsäuren und die entsprechenden Monophosphorsäuren, die Thyminderivatsäure und die Cytosinderivatsäure als kristallisierte Brucinsalze gewinnen. Ich unterlasse es, Konstitutionsformeln dieser Substanzen anzuschreiben, da man über den in ihrem Molekül enthaltenen Zucker noch vollständig im unklaren ist. Die Analysen der Nucleinsäuren stimmen zwar auf eine Hexose, was aber bei der Größe des Moleküls eines Brucinsalzes nicht als beweisend angesehen werden kann.

Als Thyminderivatsäure die zuerst von Kossel und Neumann dargestellt wurde, bezeichnen Stendel und neuerdings Feulgen einen Körper, dem folgende Konstitution zuschreibt

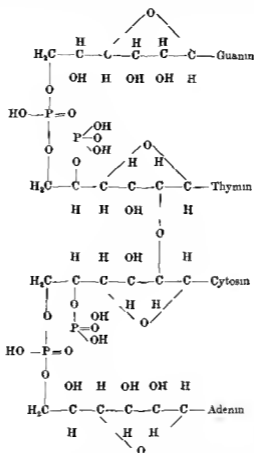


Die Einheitlichkeit dieser Substanz ist nach den Untersuchungen von Thannhauser und Ottenstein fraglich, es dürfte sich wahrscheinlich um Gemische von Pyrimidinnucleotiden handeln.

Während bei der Hefenucleinsäure die einfachen Mononucleotide erhalten werden konnten, während ferner durch Hydrolyse der aus den einfachen Nucleinsäuren erhaltenen Nucleoside die darin vorgebildete Pentose und ihre Verankerung an den Purinen und Pyrimidinen klar gestellt werden konnte, fehlt uns bis heute bei der tierischen Nucleinsäure jeder Hinweis auf den molekularen Aufbau. Die gleichen Methoden, die Levene aus ausgezeichneten Resultate bei der pflanzlichen Nucleinsäure gewinnen ließen, versagen, wenn man sie auf die tierische Nucleinsäure anwendet. Aus dieser experimentellen Tatsache muß man schließen, daß der molekulare Aufbau der

über den Aufbau des Polynucleotids der Thymusnucleinsäure

tierischen Nucleinsäure ein anderer ist als bei der pflanzlichen Nucleinsäure. Zudem ist man über die Natur des in der tierischen Nucleinsäure enthaltenen Kohlenhydratkomplexes noch vollständig im unklaren. Wenn Levene²¹ im Jahre 1912 die folgende Formel für die Thymusnucleinsäure aufstellte



so erscheint sie heute aus den eben besprochenen Gründen ebenso hypothetisch wie damals. Besonders die Formulierung des Zuckerkomplexes ist durchaus unbewiesen. In neuerer Zeit geben Levene und London^{22a} an, ein Guanin nucleosid aus der Thymusnucleinsäure isoliert zu haben, dessen reduzierende Substanz eine Anhydro- oder Desoxyhexose sein soll. In einer zweiten Mitteilung glauben Levene und London^{22b} die reduzierende Substanz als Desoxypentose isoliert und identifiziert zu haben. Eine Bestätigung dieser Befunde steht aus. Sicherlich ist das Kohlenhydrat keine einfache Hexose wie es die obenstehende Formel vermuten ließe. Auch die von Feulgen gegebene Formulierung nimmt im Molekül der tierischen Nucleinsäure 4 Kohlenhydratkomplexe an.

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Guanin

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Cytosin

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Thymin

Na-Phosphorsäure-Kohlenhydrat-Adenin

Nach den neueren Arbeiten von Thannhauser und Bianco¹² scheint es fraglich, ob die Purine im Molekül der Thymusnucleinsäuren überhaupt in Nucleotidbindung verankert sind. Die Purine und entsprechende Mengen von Phosphorsäure werden aus dem Molekül der tierischen Nucleinsäuren durch hydrolytische

und der Phosphorsäure in nucleotidartiger Bindung verkettet sein. Es ist aber bisher noch unklar, in welcher Weise die Purine an diesem stabileren Molekül

zur vollständigen Abspaltung des Eiweißes Pankreatinlösung benutzt. Früher machte man nach dem Vorschlag von Neumann eine Unterscheidung zwischen a- und b-Nucleinsäure, die beiden Thymusnucleinsäuren sollten polymer sein

Allgemeines
über die tierische
Nucleinsäure

wenig wahrscheinlich, daß die beiden Formen polymer sind, es dürfte vielmehr dem chemischen Eingriff entsprechen, wenn man annimmt, daß durch den hydrolytischen Vorgang ein größeres Molekül in ein kleineres verwandelt wird, was sehr leicht durch Einführung von Wasser in die Phosphorsäureanhydrid-

an. Die Aufstellung einer derartigen Formel ist bislang bei dem amorphen Zustand des Analysenpräparates nicht als endgültig anzusehen. Die nach obiger Darstellung erhaltenen Präparate der Thymusnucleinsäure sind zwar als Ausgangsmaterial für die Konstitutionsforschung und für Stoffwechselversuche als leidlich

nucleotide, Guanyl
und zwar die erste

ismus ist bisher nicht genügend
daß der Phosphorsäurerest
verkettet ist Diese Auffassung

entehrt bisher der Begründung Man dürfte nach meiner Ansicht der Bedeutung
der Nucleinsäuren im Organismus viel eher gerecht werden, wenn man sie in
Analogie setzt zur Funktion der Kohlenhydratphosphorsäuren Kohlenhydrat
phosphorsäuren sind überall da vorhanden, wo große energetische Leistungen
durch chemische Umsetzungen vollbracht werden Bei derartigen chemischen
Reaktionen ist durch die Umsetzungsprodukte, die sich in ihrer Acidität und
Alkalinität unterscheiden, ein außerordentlicher Wechsel der aktuellen Reaktion
des Umsetzungsmediums bedingt Der Organismus verfügt über Puffersubstanzen,
die eine momentane Veränderung der Reaktion an dem Ort der Umsetzung aus
gleichen können Nachst dem Natriumcarbonat und den Salzen der einfachen
Phosphorsäure sind die Kohlenhydratphosphorsäuren die wichtigsten Puffer-
substanzen,
so eingestell
Einstellung
als die wir

eines schwach basischen Anteils in einen schwach sauren Anteil ganz außer
ordentlich fein reguliert werden, wodurch die Konstanz des Optimums der
Reaktionsbedingungen an dem Ort der Umsetzungen gewahrt werden dürfte
Im Zellkern dürften die Stoffwechselvorgänge so außerordentlich vielseitig sein,
daß es besonders in der Differenzierung und der Konstanz des Milieus aufrecht
durch die Nucleinsäuren des
der Nucleinsäuren und ihres
klaren können Inwieweit den
Purinen noch eine rein stoffliche Bedeutung zukommt, laßt sich heute noch nicht
ermessen

B. Physiologie des Nucleinstoffwechsels.

Bei der Betrachtung der Veränderungen der Nucleine, im besonderen der
Nucleinsäuren im Stoffwechsel, wollen wir nach drei Gesichtspunkten vorgehen

A Welche Veränderungen erleiden die mit der Nahrung zugeführten
Nucleinsubstanzen im Darm und im intermediären Stoffwechsel?

B Welche Veränderungen erleiden die durch Zellmauserung endogen ent-
stehenden Nucleine im intermediären Stoffwechsel?

C Aus welchen Bestandteilen ergänzt der Organismus seinen Bedarf an
Nucleinsäuren und inwieweit ist er zu deren Synthese befähigt?

Im Darm wird aus dem Nuclein ein Nucleotid gebildet, welches dann in ein Nucleosid übergeht, welches weiter zu einem Nucleinbasen-
komplexen
aus
; im
und
tion

des Darmsaftes in lösliche Natriumsalze verwandelt Indem
Dorfmüller²⁶ konnten zeigen, daß aus der Hefenucleinsäure durch Verdauung
mit menschlichem Duodenalsaft einfache Nucleinsäuren (Nucleotide) und noch

ein größerer Komplex, den sie Triphosphonucleinsäure nannten (Trinucleotid S 163), entstehen. Sollte sich durch weitere Untersuchungen entgegen meiner Auffassung erweisen, daß die Triphosphonucleinsäure kein einheitliches Individuum, sondern ein Gemisch von einfachen Nucleinsäuren ist, so ist doch durch unseren Verdauungsversuch mit menschlichem Darmsaft gezeigt, daß die Aufspaltung des pflanzlichen Polynucleotidmolekuls im Darm keine durchgreifende ist. Es entstehen demnach aus den pflanzlichen Nucleinsäuren im Darmsaft keine freien Purine, sondern nur lösliche einfache Nucleotidkomplexe. Die leichte Wasserlöslichkeit der so entstandenen einfachen Nucleinsäuren macht es sehr wahrscheinlich, daß sie als solche resorbiert werden. Von besonderer Wichtigkeit ist der von W. Jones geführte Nachweis eines thermostabilen Fermentes im tierischen Pankreas, welches die pflanzliche Nucleinsäure spaltet, Versuche von W. Deutsch an meiner Klinik konnten die Angaben von

von thymusnucleinsaurem Natrium im Heumsaft Guanosin nachgewiesen zu haben. Mit Sicherheit kann man sagen, daß dieses Guanosin nicht aus dem thymusnucleinsaurem Natrium stammt, da im tierischen Polynucleotid kein Pentosid enthalten ist. Inwieweit dieser Befund überhaupt stichhaltig ist, erscheint nach der angewandten Methode zweifelhaft.

Die alte Beobachtung, daß die nahezu unlösliche α Form der Thymusnucleinsäure durch den Pankreassaft (Araki⁹⁹, Abderhalden und Schittenhelm⁹⁹) in eine leicht lösliche β Form übergeführt wird, dürfte nicht nur in einer physikalischen Zustandsänderung des Polynucleotidkomplexes seine Ursache haben, sondern vielmehr in der durch unsere Versuche erwiesenen Aufspaltung des Polynucleotidkomplexes in einfache Nucleinsäuren hervorgerufen sein. Inwieweit diese Aufspaltung des großen Nucleinsäuremolekuls in einfache Nucleinsäuren durch Trypsin oder Erepsin oder lediglich durch die Alkalität des Dünndarmsaftes oder durch ein spezifisches Ferment (Nucleotidacidase, Nucleinase) bewirkt wird, steht noch zur Diskussion. Die Methodik von Waldschmidt-Leitz¹⁰⁰, reine Fermentlösungen herzustellen, konnte diese Fragestellung einer Lösung zuführen. Ein Ferment, das das Nucleotidmolekül in seine Bausteine Purin, Kohlenhydrat, Phosphorsäure zerlegt (Nuclease), kommt in größerer Menge in den oberen Darmabschnitten nicht vor, in den unteren

zukommen sein.

Durch den Nachweis von Nucleotiden im Blute und Färserserum des Menschen (Thaanhauser und Czorniezer¹⁰¹) sind die im vorstehenden Kapitel besprochenen Ergebnisse der Verdauungsversuche von pflanzlichen und tierischen Polynucleotiden, die eine Aufspaltung zu einfachen Nucleotiden zeigten und deren Resorption wahrscheinlich machten, wesentlich gefestigt worden. Neuerdings glaubt Henry Jackson¹⁰² ein Adeninnucleotid aus dem menschlichen Blut isoliert zu haben. Über das weitere Schickal der resorbierten einfachen Nucleotide sind wenig Angaben vorhanden. Es bestehen zwei Möglichkeiten

Abbau der resorbierten Nucleotide im intermediären Stoffwechsel

Die eine Möglichkeit wäre, daß das einfache Nucleotidmolekül zunächst ungespalten bleibt und die in ihm praformierten Purine und Pyrimidine bei intakter Purinzuckerbindung desaminiert werden, so daß schließlich ein Harnsäurenucleotid (Dohrn¹⁶³) entstünde, das in Harnsäure, Zucker und Phosphorsäure zerfiel. Nach der anderen Möglichkeit wurde das resorbierte einfache Nucleotidmolekül durch ein nucleolytisches Ferment in seine Bausteine Aminopurine und pyrimidine, Zucker, Phosphorsäure zerfallen. Die erstere Annahme ist zunächst sehr bestechend, zumal Injektionsversuche von Nucleosiden Adenosin und Guanosin (Thannhauser und Bommers¹⁶⁴, Severin¹⁶⁵) ergaben, daß bei parenteraler Zufuhr dieser Substanzen 60—100% als Harnsäure zur Ausscheidung kommen, während bei der Verfütterung der entsprechenden reinen Aminopurine, Guanin und Adenin, eine derartige Mehrausscheidung von Harnsäure nicht beobachtet wird. Das Adenin soll sogar nach Minkowski nicht ganz ungiftig sein und nach Jones¹⁶⁶ durch menschliche Organextrakte nicht verändert werden. Es lag die Annahme nahe, daß die Desaminierung und die Oxydation der Purine im intermediären Stoffwechsel sich bei intakter Nucleosidbindung vollziehe, und daß die Purinzuckerbindung erst infolge der Unbeständigkeit der Oxypurینگlucoside auseinanderfalle. Von dieser Vorstellung ausgehend versuchten Thannhauser und Ottenstein¹⁶⁷ Guanosin und Adenosin mit Leberextrakt zu desaminieren und zu oxydieren, um auf diesem Wege die vermuteten Oxypurینگlucoside zu erhalten. Bei dieser Versuchsanordnung ließen sich aber keine Oxypurینگlucoside nachweisen, sondern nach kürzester Zeit wurden im Verdauungsgemisch Xanthin und Harnsäure festgestellt, und zwar noch zu einer Zeit (15 Minuten unter Luftzutritt), wo unverändertes Guanosin und Adenosin in der Organflüssigkeit vorhanden waren. Ein als Zwischenprodukt aufgetretenes Oxypurینگlucosid wäre bei dieser Versuchsanordnung in Erscheinung getreten. Da auch Adenin und Guanin in diesen Versuchen nicht festgestellt werden konnten, muß die Desaminierung und Lösung der Purinzuckerbindung gleichzeitig erfolgen, vielleicht ist das Auseinanderfallen der Purinzuckerbindung eine Folge der Desaminierung. Jedenfalls bleibt ein Oxypurینگlucosid im intermediären Stoffwechsel, soweit man Organversuche auf den intermediären Stoffwechsel übertragen darf, nicht bestehen. Nach diesen Versuchen erscheint es wahrscheinlich, daß die resorbierten Nucleotidkomplexe bei intakter Purinzuckerbindung wohl desaminiert, aber nicht oxydiert werden. Mit der Desaminierung fällt der Nucleotidkomplex auseinander und es entstehen Xanthin und Harnsäure. In gleichem Sinne sprechen ältere Versuche von Levene und Medigreceanu¹⁶⁸, die Darmsaft von Hunden, Pankreassaft und Preßsaft der verschiedensten Organe auf Guanylsäure und Polynucleotide (Hefe- und Thymusnucleinsäure) einwirken ließen. Als Kriterium der Aufspaltung benutzten diese Autoren die Änderung der optischen Aktivität der gelösten Substanzen. Von chemischen Kriterien kamen nur der qualitative Nachweis von freier Phosphorsäure und Zucker in Anwendung. Obgleich man ohne eigentlichen Nachweis der beim Fermentversuch entstehenden Substanzen auf die Art des fermentativen Vorganges nicht schließen kann, glaubt Levene drei verschiedene Fermente für den Abbau der Polynucleotidkomplexe durch diese Versuche festgestellt zu haben.

a) Nucleinase. Dieses Ferment soll die Polynucleotide in einfache Nucleotide aufspalten. Das Ferment kommt in allen Organen und im Pankreassaft vor, im Magensaft ist es nicht vorhanden (s. auch die Versuche mit menschlichem Darmsaft,

b) N
säure ab,

komplexes und laßt Nucleoside entstehen. Es soll im Preßsaft aller Organe und im Darmsaft, merkwürdigerweise aber nicht im Pankreassekret vorkommen. Mit neueren Fermentmethoden wurde dieses Phosphorsäure abspaltende Ferment von Deutsch^{108a} in besonderer Reinheit dargestellt und die optimalen Be-

zur Folge. Dieser verschiedene Erfolg der Fermentwirkung auf das tierische und pflanzliche Polynucleotid dürfte in dem verschiedenen strukturellen Aufbau beider Nucleotide seine Ursache haben. Die Nucleotidase wirkt sowohl auf Poly- wie auf Mononucleotide ein.

c) Nucleosidase. Dieses Ferment spaltet die Nucleoside in Zucker und Purine. Es ist in den Preßsäften der meisten Organe gegenwärtig, findet sich aber nicht in den physiologischen Sekreten des Magendarmkanals. Besonders bemerkenswert ist das Fehlen dieses Fermentes im Darmsaft. Levene und La Forge⁴⁴ konnten feststellen, daß die Pyrimidinnucleoside gegen dieses Ferment analog ihrer Resistenz gegen Säuren beständiger sind als Purinnucleoside. In neueren Arbeiten hat Levene⁴⁵ die Nucleosidase nach neueren Methoden gereinigt und isoliert. Mit dem gereinigten Präparat findet Levene, daß die Adenosinase nur auf Purinriboside wirkt, nicht aber auf tierische Nucleinsäure.

tierische Nucleinsäure zutrifft, erscheint fraglich (Thannhauser und Blanco⁴⁶). Über den weiteren Ablauf im intermediären Stoffwechsel sind wir nur auf Experimente, die mit kristallisierten Derivaten der pflanzlichen Nucleinsäure, dem Adenosin und dem Guanosin angestellt wurden, angewiesen. Man hat sich angewöhnt, die an pflanzlichen Nucleinsäuren und Nucleosiden gewonnenen Resultate auf die tierische Nucleinsäure auszuwerten, wahrscheinlich zu Un-

Darmkanal nur einfache wasserlösliche Nucleotide durch Aufspaltung der Phosphorsäureanhydridbindungen entstehen (Nucleinase, Nucleotidacidase). Die resorbierten Nucleotide werden bei intakter Purinzuckerbindung desaminiert. Die Desaminierung kann im Nucleotidkomplex sich vollziehen oder an den Nucleosiden nach deren Isolierung.

werden.

Benedict¹⁰⁹ glaubt im Rinderblute, Bornstein und Griesbach¹¹⁰ auch im Menschenblute gebundene Harnsäure, d. h. einen Harnsäurenucleotid oder -nucleosidkomplex nachgewiesen zu haben. Eine Bestätigung dieses Befundes steht aus und scheint auch nach den obigen Darlegungen sehr unwahrscheinlich.

zu sein, da mit der Desaminierung die Nucleosidkomplexe als Oxypuringlucoside sehr unbeständig sind (Emil Fischer) und in Xanthin bzw. Harnsäure und Kohlenhydrat zerfallen

Dieser Reaktionsablauf nimmt die intermediäre Entstehung von Nucleosiden an. Hierfür ist bisher noch kein experimenteller Beweis erbracht worden. Es wurde lediglich gezeigt, daß Organbrei vom Menschen Adenosin desaminieren kann (Thannhauser und Ottenstein¹⁰⁷, Jones und Winternitz¹¹¹), während Adenin (Jones¹¹²) nicht desaminiert wird. Man nimmt deshalb, mit Recht oder mit Unrecht, möge dahingestellt sein, an, daß die Aminopuringlucoside die

sehen, daß mit der Nahrung zugeführte und auch intermediär entstehende Aminopurine desaminiert und zu Harnsäure oxydiert werden können. Guanin, Adenin wurden verfüttert (Minkowski¹¹³, Krüger und Schmid¹¹⁵, Brugsch und Schittenhelm¹¹⁴) und erzeugten eine Harnsäurevermehrung, auch parenteral zugeführt konnten neuerdings Schittenhelm und Harpuder¹¹⁵ mit Aminopurinen beträchtliche Harnsäuremehrausscheidung erzielen. Diese Versuche gehen zwar von unphysiologischen Bedingungen aus, da, wie wir gesehen haben, die Nahrungs-nucleine nicht als freie Purine, sondern als gebundene Purine zur Resorption gelangen. Aus diesen Versuchen ist aber doch abzuleiten, daß auch freie Aminopurine, falls sie irgendwo im intermediären Stoffwechsel entstehen, zur Harnsäure o Hypoxanthin und Adenin, finden (Krüger Salomo).

daß der Abbau über die Aminonucleoside der gefaßte Weg des intermediären Stoffwechsels ist, daß aber auch der andere Weg über die freien Aminopurine gangbar ist. Schittenhelm¹¹⁴ fand in allen Organen des Menschen und des Tieres purindesaminierende Fermente (Purindesamidase, Guanase, Adenase). Jones¹⁰⁶ konnte eine Adenase in menschlichen Organen nicht feststellen. Der Desaminierungsprozeß kann nur bei Luftabschluß augenfällig gemacht werden,

Es ist gezeigt, daß sowohl bei dem als auch über die freien Ammo-

lonen. Durch eine Oxydase, Xanthin in Harnsäure verwandelt. Ob beide Umsetzungen durch ein und das selbe oxydierende Ferment bewirkt werden oder ob es sich hier wie bei den desaminierenden Fermenten um verschiedene Fermente handelt, ist noch nicht erwiesen. Gerade bei diesen desaminierenden und oxydierenden Fermenten scheinen Untersuchungen nach der Methodik von Waldschmidt Leitz¹⁰⁰ mit reinen Fermentlösungen sehr aussichtsreich zu sein. Es könnte sehr wohl die Möglichkeit bestehen, daß das gleiche Ferment bei verschiedenem pH verschieden wirkt.

Über die Verteilung der Guanase, Adenase und Xanthinoxidase in den verschiedenen Organen des Menschen und der verschiedenen Tiere findet sich eine übersichtliche Zusammenstellung von Schittenhelm und Harpuder im Handbuch der Biochemie Bd VIII, S. 590. Bis zur Bildung der Harnsäure scheint der Abbau der Purine im menschlichen und tierischen Organismus gleichartig zu verlaufen. Während im menschlichen Organismus ein Abbau der

Harnsaure nicht mehr möglich ist, vermögen fast alle anderen Tiere die Harnsaure durch ein uricolytisches Ferment (*Uricase*, *Uricooxydase*) weiter zu oxydieren

Endprodukt“ des Purinstoffwechsels beim Menschen ist, sei doch die große Reihe von Untersuchungen angeführt, die diese Frage zu klären versuchten. Stockvis¹²⁸, Wiener¹²⁹, Schittenhelm¹²⁹, Jones¹²⁴ und Wiechow ski¹¹⁷ haben durch Fermentversuche in Organextrakten bei allen Tieren mit Ausnahme des Menschen ein harnsaureabbauendes Ferment nachgewiesen.

Jones Schittenhelm) noch durch Fütterungsversuche von Purinen und Harnsaure (Kruger Schmid³⁵, Brugsch Schittenhelm¹²⁹) konnte ein uricolytisches Ferment festgestellt werden. Besonders eindrucksvoll sind die Versuche, in denen harnsaurer Natrium purteral durch Injektion zugeführt wurde (Soetbeer¹³⁶, Wiechowski¹¹⁷, Ueber¹²⁵, Dohrn¹⁰⁵, Thannhauser und Weinschenk¹²⁸). Die Untersucher fanden 70–100% der injizierten Harnsaure im Urin wieder. Der Einwand gegen diese Injektionsversuche, daß einmal gebildete Harnsaure vom Menschen nicht mehr zerstört werde, daß aber die Harnsaure in statu nascendi gleich weiter oxydiert werden könne, konnten Thannhauser und Bommes¹⁰⁴ durch Injektionsversuche mit den Amino puringlucosiden Adenosin und Guanidin widerlegen. Diese Untersucher ferner Severin¹⁰³, Gudzent¹²⁷, Thannhauser und Schaber¹²⁸, fanden 70–100 und mehr Prozent der injizierten Nucleoside als Harnsaure im Urin wieder. Die Hauptstütze der Ansicht, daß beim Menschen ein uricolytisches Ferment existiere, waren Stoffwechselversuche mit Briesmahlzeit, Nucleinsäuren und Purinen, bei denen nur ein Bruchteil (bei der Briesmahlzeit ca. ein Drittel der vor gebildeten Purine) als Harnsaure wiedergefunden werden konnte. hingegen aber

stellt wurde. Dieser von Brugsch und nach Brugsch. Dieser bemerkenswerter und par selbst konnte von

Thannhauser und Dorfmueller¹²⁹ dahin aufgeklärt werden, daß im intermediären Stoffwechsel eine Aufspaltung des Purinringes beim Menschen nicht erfolgt, daß aber die Bakterienflora im menschlichen Darm in weitgehendem

darauf
önnen
ra der
unter
Ammoniakbildung verläuft. Somit sind alle Bilanzversuche, welche durch Ver fütterung von Harnsaurebildnern auf den intermediären Purinstoffwechsel und auf eine intermediäre Uricolyse schließen wollen nicht beweisend. Derartige Versuche gehen von der falschen Voraussetzung aus, daß alle Purine, soweit sie nicht resorbiert werden im Kot unverändert zur Ausscheidung gelangen. In der Tat werden aber ziemlich erhebliche Mengen von Purinen durch die

Darmbakterien aufgespalten. Es ist nicht verwunderlich, daß die hierbei entstehenden Ammoniumsalze als Harnstoff im Urin bei Stoffwechselversuchen in Erscheinung treten, so daß die bakterielle Uricolyse im Darm eine intermediäre Uricolyse vortauscht. Resumierend wollen wir festhalten, daß im intermediären Stoffwechsel des Menschen eine Uricolyse nicht stattfindet, eine Tatsache die überraschend ist, da in der aufsteigenden Tierreihe der Wirbeltiere der Mensch eine Ausnahme macht. Stoffwechselversuche mit Harnsaurebildnern sind deshalb nur mit äußerster Vorsicht vom Tier auf den Menschen auszuwerten, lediglich die Menschenaffen waren zu vergleichenden Versuchen heranzuziehen, da auch ihnen die Fähigkeit zur intermediären Uricolyse fehlt. Eine gewisse Rasse dalmatinischer Hunde soll ähnlich dem Menschen auch die Fähigkeit der intermediären Uricolyse zum größten Teil eingehüßt haben. An dieser Auffassung der Sonderstellung des Menschen ist

Tatsache

(einige De

chowski¹ selbst und auch Schittenhelm halten es für wahrscheinlich, daß

genetisch älteren Uricolyse besitzen. Diese Fähigkeit dürfte aber so gering sein, daß sie praktisch nicht in Erscheinung tritt. Die Harnsäure ist als das Endprodukt des intermediären Purinstoffwechsels des Menschen anzusehen.

Über das Schicksal der Pyrimidine im intermediären Stoffwechsel wissen wir sehr wenig.

Cytosin (

auch bei

Bindung als auch bei den freien Pyrimidinen vor sich gehen kann. Die Bierhefe desaminiert Cytosin (Hahn und Lintzel¹²²) kann aber Pyrimidine nicht aufspalten. Der Mensch dürfte aber die Fähigkeit, Pyrimidine im intermediären Stoffwechsel aufzuspalten, in weitgehendem Maße besitzen, da niemals Pyrimidine im Harn gefunden werden, auch bei Verfütterung von Pyrimidinen sind nennenswerte Mengen im Urin nicht aufgetreten.

Die übrigen Bestandteile der Nucleinsäure, insonderheit der Zucker, werden vollständig abgebaut. Die in der pflanzlichen Nucleinsäure enthaltene Pentose (d Ribose) wird verbrannt. Über den Zusammenhang der Pentose mit der in den pflanzlichen Nucleinsäuren vorgebildeten Pentose s. S. 378. Über den Abbau des im tierischen Nucleinsäuremolekül enthaltenen Zuckerkomplexes kann man nichts aussagen, da die Natur dieses Komplexes noch nicht feststeht. Sollte es sich herausstellen, daß dieser Komplex wie vermutet eine Hexose ist, so vollzieht sich seine Aufspaltung in den gegebenen Bahnen des Zuckerstoffwechsels.

Die grundlegenden Versuche von Horbaczewski¹²³ zeigten, daß bei Digestion von frischen Organextrakten unter Luftzutritt Harnsäure entsteht. Auf 1 g Milzpulpa konnte er ca. 25 mg Harnsäure erhalten. Damit war der Beweis erbracht, daß auch endogen zerfallende Nucleinsubstanzen zur Harnsäure abgebaut werden. Horbaczewski ging sogar so weit, daß er die Harnsäurevermehrung im Urin, die auf Zufuhr von nucleinhaltiger Nahrung stattfand, auf einen Zerfall von Leukocyten, die durch eine konsekutive Verdauungsleukocytose erzeugt sein sollten, zurückführte und als endogen entstandene Harnsäurevermehrung ansah. Obgleich diese Deutung sich als unrichtig erwies, blieb das klassische Experiment von Horbaczewski für den Purinstoffwechsel grundlegend. Spitzer¹²⁴ und Wiener¹²⁵ erweiterten diese Befunde durch

den Nachweis, daß bei der Digestion der verschiedensten Organextrakte unter Luftdurchleitung Harnsäure entsteht. Fr Müller¹³⁵ und seine Schüler Simon¹³⁶ und Bohm konnten erweisen, daß bei der Autolyse pneumonischer Lungen besonders große Mengen von Purinen entstehen.

Man unterscheidet seit Burian und Schur¹³⁷ eine exogene und endogene Harnsäurequote im Urin. Damit ist gesagt, daß die Gesamtheit der harnsaure bildenden Prozesse, d. h. der Abbau der Nucleinsäuren im Organismus in eine

mit der Nahrung zugeführten Nucleine und der im Körper nach den gleichen Gesetzen aus den mit der Nahrung zugeführten Nucleinen besteht. Wir haben gesehen, daß im Darm

zum größte mit großer werden un- oder auch

en Nucleotiden spricht
ndens vermehrte Auf
nd im Pankreas

ist die
gleicher
minim.
die Vorstufen der

stellung des Endpro-
it werden, in der
dlenhydrat Fett
Purinwerte Als

Thomson, 1900

nach 30 Tagen U. S. W. Burian und Schur be-
stimmten den endogenen Purin Stickstoff (Harnsäure + Purinbasen) bei purin-
freier Kost. Er beträgt pro Tag im Mittel 0,1–0,2 g

Er beträgt pro Tag im Mittel 0,1–0,2 g
nzel
ben,
33,3

= 0,266 g Harnsäure und U. S. W. E. Krauß¹³⁸ hat ge-
festgestellt, daß der endogene Stickstoffgehalt im Urin

Bei
lich
lene

Purine in der Milch vorhanden sind, wurde von ihm (Burian) be-
stimmt) 26–28,5 mg N Stickstoff, d. h. 865,8–949,05 mg Harnsäure

Dem endogenen Harnsäurewert im Urin entspricht ein bestimmter Harn-
säuregehalt des Blutes. Nach drei Tagen purinfreier Kost findet man für 100 ccm
Serum 2,5–4,5 mg Harnsäure (colorimetrische Bestimmungen nach Folin¹³⁹)

Für gewisse Krankheitszustände ist der Vergleich der Blutharnsäure und der Urinharnsäurewerte von Wichtigkeit. Hierbei sind aber nicht die Tageswerte der Harnsäure zu vergleichen sondern die Serum und Urinkonzentration. Normalerweise entspricht eine niedere Blutkonzentration einer niederen Urinkonzentration 2—3 mg % im Blut 20—50 mg % im Urin. Ist die Konzentration im Blut erhöht und dabei die Konzentration im Urin vermindert so weist dies immer auf eine Störung der Harnsäureausscheidung hin. Der Puringehalt des Urins ist sehr niedrig. Das Verhältnis des endogenen Harnsäure Stickstoffs zum Purinbasen Stickstoff schwankt zwischen weiten Grenzen.

Die Ansichten über die Herkunft der endogenen Harnsäure sind nicht ganz einheitlich. Die zunächstliegende Deutung daß Purinderivate synthetisch gebildet werden und die endogene Harnsäure bedingen ist in diesem Sinne nicht richtig. Die synthetischen Fähigkeiten des menschlichen Organismus zur Purin-

einer endogenen Synthese verdanken. Wenngleich wir die Möglichkeit der Purinsynthese auch beim Erwachsenen für gegeben halten ist es doch unwahrscheinlich daß die ziemlich konstante endogene Harnsäurequote von synthetischen Vorgängen herrührt. Vollständig abzulehnen ist die Auffassung daß auch beim Menschen stickstoffhaltige Schlacken wie Harnstoff zur Harnsäure synthetisiert werden um ausgeschieden zu werden. Einen Vorgang wie er im Organismus der Vogel die Regel ist s. S. 177 kennen wir beim Säugetier nicht.

Auch die Ansicht daß die endogene Harnsäurequote durch Verdauungsvorgänge im Sinne einer Sekretion von Purinen bewirkt werde (Hirschstein¹⁴⁴ Mares¹⁴⁵ und Smetanka¹⁴⁶ Steudel¹⁴⁷) ist nur z. T. richtig da purinhaltige Sekrete nur bei der Pankreasdrüse (Guanylsäure) in ganz bescheidenem Maße entstehen. Die Versuche von Ahl¹⁴⁸ zeigen daß die Sekretion

verschiedener Drüsen einwirken und zu vielseitig um wie der Autor es

tion entstehenden endogenen Harnsäurequote zu verwerfen.

Viel wahrscheinlicher ist die bereits von Burian¹⁴⁷ vertretene Ansicht daß Muskelarbeit und Drüsentätigkeit die endogene Harnsäure im dem Sinne beeinflussen daß bei jedweder Organtätigkeit Mauserungsprozesse der Zellen d. h. Zugrundegehen und Wiederaufbau von Organmaterial stattfindet. Auch die Beziehungen von exogen zugeführten Aminosäuren und anderen von Eiweiß stammenden Abbauprodukten zur endogenen Harnsäure sind wohl in diesem Sinne zu deuten.

Nachdem Emhden^{70a} auf die Bedeutung der Adenosinphosphorsäure bei der Muskeltätigkeit hingewiesen hatte wurden an meiner Klinik Versuche unternommen die endogene Harnsäureausscheidung im Eiweißminimum bei überreicher Calorienzufuhr im Ruhezustande und nach starker körperlicher Anstrengung (Marschleistung) zu untersuchen. Es zeigte sich daß die endogene Harnsäureausscheidung sofern überreichliche Calorienzufuhr den Brennwert

Die endogene Harnsäure ist zum größten Teil durch Mauserungsprozess im Organismus verursacht und stellt deshalb für jeden Organismus eine individuelle Größe die beim ausgewachsenen Menschen ziemlich konstant bleibt dar

Miescher¹⁴⁹ hat durch seine klassischen Untersuchungen am Rheinlachs den Nachweis führen können, daß der Rheinlachs Purine synthetisch aus Eiweißbausteinen, d. h. aus Aminosäuren aufzubauen vermag. Der Rheinlachs nimmt während seiner Stromaufwanderung zur Laichzeit keine Nahrung auf. In dieser Periode ist der Rheinlachs in dauerndem Hungerzustand, er lebt von seiner Seitenrumpfmuskulatur, die er vollständig einschmilzt, um von den Bruchstücken des Muskeleiweißes sein Sperma aufzubauen. Herz- und Flossenmuskulatur werden nicht eingeschmolzen. Da die Spermaköpfe ausschließlich aus Nucleinen (Protaminen und Nucleinsäuren) bestehen, muß das Muskeleiweiß einen tiefgreifenden Umbau, d. h. einen Abbau und einen synthetischen Wiederaufbau zu der neuen Klasse von Substanzen erfahren. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß hier eine synthetische Bildung von Nucleinsäuren und ihren Vorstufen, den Purinen, sich vollzieht.

Aus welchen Bestandteilen erganzte der Organismus seinen Bedarf an Nucleinsäuren und wie weit ist er zu deren Synthese befähigt?

Eine Purinsynthese hat Tichomiroff¹⁵⁰ für das Ei des Seidenspinners, Kossel¹⁵¹ für das Hühnerei nach der Bebrütung erweisen können. Auch andere Forscher, wie McCollum¹⁵², konnten an purinfrei ernährten Tieren eine Purinsynthese wahrscheinlich machen.

Wie bereits bei der Besprechung der endogenen Harnsäurequote gesagt

vorgangen haben, ein Zugrundegehen von Zellkernen zur Ursache, deren Wiederaufbau sich durch Synthese vollziehen muß. Die endogene Harnsäurequote kann also, wenn auch nur indirekt, für den Nachweis einer synthetischen Purmbildung im menschlichen Organismus herangezogen werden. Der wachsende

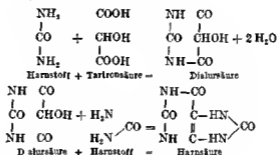
ungeklärt. Obwohl das Purinskelett, bestehend aus einer dem intermediären Stoffwechsel gelaufenen Dreier-Kohlenstoffkette und zwei Harnstoffresten, eine Synthese aus diesen Stoffen leicht erscheinen läßt, steht der Beweis für eine

unvollständig und Aufbau der Purine möglich. Auch die Möglichkeit, daß der im Histidin vorgebildete Imidazolring hierzu verwendet wurde, wurde von Abderhalden und Einbeck¹⁵⁴ und in ähnlicher Weise auch von Trent B. Johnson¹⁵⁵ besprochen.

Die synthetische Bildung der Purine im Säugetierorganismus hat den Zweck, beim wachsenden Tiere neue Kernsubstanzen zu bilden, beim erwachsenen Tiere die durch Mauerungsvorgänge zu Verlust gegangenen Zellkerne wieder aufzubauen. Ganz andere Zwecke hat die Harnsäurebildung bei den Vögeln und Reptilien. Während bei den Säugern der Harnstoff als stickstoffhaltige Schlacke des Eiweißstoffwechsels den Organismus verläßt, wird bei den Vögeln der Harnstoff nochmals zur Harnsäure synthetisiert und die Harnsäure als Schlackenprodukt des Eiweißstoffwechsels ausgeschieden. Die Harnsäuresynthese bei den Vögeln hat einen anderen Sinn als bei den Säugern. Aminosäuren (Knieriern¹⁵⁶) exogen zugeführter Harnstoff (H. Meier¹⁵⁷) und auch Ammonsalze (Schroder¹⁵⁸) gehen nahezu vollständig in Harnsäure über. Die Harnsäuresynthese vollzieht

sich nach den Untersuchungen von Minkowski¹⁵⁹ bei Vögeln in der Leber wie dieser Autor durch Leberexstirpation an diesen Tieren zeigen konnte. Nach Entfernung der Leber der Gans wird nur mehr ein geringer Teil Harnsäure ausgeschieden, die Harnsäurebildung unterbleibt, dafür findet sich milchsaures Ammonium in den Exkreten. Nach diesen Untersuchungen genügt bei den Vögeln ein kleiner Leberrest, um die Harnsäuresynthese aufrechtzuerhalten. Minkowski¹⁵⁹ glaubt, daß die zur Harnsäuresynthese benötigte Milchsäure nicht aus dem Abbau von Kohlenhydraten, sondern aus dem Eiweißstoffwechsel stamme. Ein eindeutiger Beweis dieser Ansicht scheint nicht erbracht. Außer der Milchsäure liefern folgende Substanzen mit dreier Kohlenstoffketten in der Vogelleber Harnsäure: die Malonsäure ($\text{COOH}-\text{CH}_2-\text{COOH}$), die Tartronsäure ($\text{COOH}-\text{CHOH}-\text{COOH}$), die Mesoxalsäure ($\text{COOH}-\text{CO}-\text{COOH}$) ferner Gly

synthese sich nach folgendem Schema vollziehe



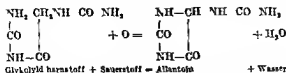
Neben dieser synthetisch aufbauenden Funktion der Harnsäure zum Zwecke der Exkretion finden wir bei Säuren V. Mach¹⁶¹ sowie Leberexstirpation bei Vögeln

die dem normalen oxydativen Abbau der Nucleinsubstanzen entstammte. Vögel und Reptilien vermögen wohl Purine synthetisch zu bilden, besitzen aber nicht die Fähigkeit, die aus dem oxydativen Abbau des intermediären Nucleinstoffwechsels anfallende Harnsäure weiter abzubauen.

Wenngleich wir aus indirekten Beweisen (ständige Harnsäureausscheidung bei purinfreier Kost, Entstehung kernreicher Neubildungen, massenhaftes Auftreten kernhaltiger Leukozyten bei Leukämie) die Fähigkeit des erwachsenen menschlichen Organismus zur Purinsynthese angenommen haben, so ist doch der Mechanismus dieser Synthese noch vollständig ungeklärt. Wiener¹⁶² hat allerdings geglaubt, daß ähnlich wie bei der Harnsäuresynthese im Vogelorganismus auch beim Säugetier die Tartron- und Dialursäure eine Rolle spielen und der synthetische Vorgang sich auf ähnlichen Bahnen vollziehe, wie er oben skizziert ist. Gegen eine solche Voraussetzung muß eingewendet werden, daß der Aufbau von Nucleinsäuren im tierischen Organismus nicht zur Harnsäure, sondern zu Aminopurinen führen muß. Eine nachträgliche Amidierung eines

als Zwischenprodukt diskutiert, ohne einen experimentellen Beweis einzubringen zu können. Es erscheint aber doch recht wahrscheinlich, daß Aminopyrimidine

als Zwischenprodukte bei der Purinsynthese eine Rolle spielen. Die Vermutung Eppingers¹⁶⁵ daß Glykolyldiharnstoff beim Säugetier sich zum Allantoinring schließt



konnte wohl im Durchblutungsversuch an Hundelebern von diesem Autor bestätigt werden. Jedoch hat sich bisher kein Beweis erbringen lassen daß Allantoin oder gar Purine auf diese Weise (Glykolyldiharnstoff ist bisher als intermediäres Zwischenprodukt nicht gefunden worden) im Säugetierorganismus synthetisch entstanden.

Auf die Möglichkeit daß die Purinsynthese über den im Purinring vorgebildeten Imidazolring verlaufe ist bereits auf S. 177 hingewiesen worden. Es konnte hierzu der im Histidin vorgebildete Imidazolring sowie der durch Ring

H. Ackroyd
ausgehend die
histidinfrei er

nährten. Die Untersucher fanden unter diesen Verhältnissen ein Zurückgehen der Allantoinausscheidung um 40–50%. Im gleichen Sinne sprechen die Befunde von Harding und Young¹⁷ die bei Verfütterung argininreicher Placenten bei jungen Hunden eine Vermehrung der Allantoin- und Harnsaureausscheidung feststellten. Diesen Befunden an Mäusen widersprechen die von Gyorgy und Thannhauser¹⁴⁴ neuerdings angestellten Versuche an Säuglingen. Gyorgy

erwachsenen Organismus stattfinden kann und daß der Mensch nicht auf die exogene Nucleinzufuhr angewiesen ist, aus den oben angeführten Gründen nicht zu zweifeln sein.

Thudichum¹⁴⁹ hat als erster das Vorkommen von methylierten Purinen im Harn festgestellt. Krüger und Salomon¹⁵⁰ fanden durch Verarbeitung von 10000 l normalen Menschenharn nicht unerhebliche Mengen von 1 Methylxanthin (31.08 g), 7 Methylxanthin oder Heteroxanthin (22.345 g), 17 Dimethylxanthin oder Paraxanthin (15.31 g), 7 Methylguanin oder Fpguanin (3.1 g). Die Methylpurine sind ausschließlich exogener Herkunft und werden mit der Nahrung in Gestalt von Kaffee oder Tee zugeführt. Ein Teil geht unzersetzt

Das Verhalten der Methylpurine im Stoffwechsel

gehende Erkenntnis da gezeigt wird, daß der tierische Organismus die Fähigkeit Methylgruppen abzuspalten besitzt, eine Reaktion, die auf chemischem Wege nur mit den energiereichsten Reagenzien und mit Hilfe hoher Temperaturen unter

Druck sich vollzieht. Hier sei gleich vorweggenommen, daß auch die Einführung von Methylgruppen eine Reaktion ist, die der Organismus zu leisten vermag. Die Untersuchungen von Krüger¹⁷⁴ und seinen Mitarbeitern haben die Abwandlung der Methylpurine im Stoffwechsel der verschiedensten Tiere klar gestellt. Die Autoren konnten zeigen, daß aus Trimethylxanthin (Coffein) über

Minkowski¹⁷⁶ bestätigt. Merkwürdigerweise entstehen bei der Entmethylierung von Trimethylxanthin (Coffein) bei den verschiedenen Tierarten als Zwischenprodukte verschiedene Di- und Monomethylxanthine. Hunde und Kaninchen verhalten sich verschieden, einheitlich ist die Entmethylierung nur in jeder Tierklasse. So entsteht beim Hunde aus dem Trimethylxanthin über das 1,3-Dimethylxanthin 3-Methylxanthin, beim Kaninchen über das 1,7-Dimethylxanthin

w
p
d
n
C
r

Ausschaltung von Tee und Kaffee aus der Harn verschwunden, und daß die Methylpurine niemals in Xanthin und Harnsäure übergehen. Ein gewisser Einfluß der Methylpurine auf die Harnsäureausscheidung dürfte wohl dadurch zu erklären sein, daß alle diese Stoffe diuretisch wirken und damit indirekt eine Mehrausfuhr von Harnsäure bewerkstelligen können.

Der Purinstoffwechsel verläuft, wie wir in den vorstehenden Ausführungen gesehen haben, nach der Resorption der im Darm aus den Nucleinen freigemachten Nucleinsäuren im intermediären Stoffwechsel über die Desaminierung oder der freien Aminopurine. Endprodukt zur Harnsäure tropischen Affen gelangt die Harnsäure als Endprodukt zur Ausscheidung, bei den übrigen Säugetieren wird die Harnsäure noch zu Allantoin oxydiert.

Ort der Harnsäureausscheidung

u
is
fi
S

Enterotrope Harnsäureausscheidung

einem kleinen Teil direkt aus den Geweben rückläufig in den Darm secerniert. Brugsch und Rother¹⁷⁹ haben in einer Reihe von Arbeiten auf die beiden letzteren Ausscheidungsmöglichkeiten, Galle und Darm, hingewiesen. Sie ziehen aus ihren Untersuchungen den weittragenden Schluß, daß die „enterotrope“ Harnsäureausscheidung, wie sie diesen Weg der Ausscheidung durch Galle und Darm benennen, für die Physiologie von einer bisher nicht gewürdigten grundlegenden Bedeutung sei. Harpuder¹⁸⁰ aus der Schittenhelmschen Klinik hat durch methodisch einwandfreie Untersuchungen den Gehalt der Galle an Harnsäure als nicht abweichend und parallelgehend mit dem Harnsäuregehalt der übrigen Körpersäfte gefunden und damit die weitgehenden Folgerungen von Brugsch und Rother in die gebührenden Grenzen verwiesen. Was nun die

zu erkennen, daß die prozentuale \bar{U} Konzentration im Darm nicht wesentlich von der \bar{U} -Konzentration anderer Gewebe verschieden ist. In diesem Sinne rechnen auch die Untersuchungen von Tbanhhauser, Lurz und v. Gara¹⁴¹ an nierenlosen Hunde. Wir werden also nicht fehlgehen, wenn wir als hauptsächlichstes Ausscheidungsorgan für die Harnsäure die Niere ansehen und den Ablauf des Purinstoffwechsels in geradliniger Weise vom Aufnahmeorgan zum Exkretionsorgan annehmen. Es sei auch hier nochmals auf die Bedeutung der kriteriellen Purinzersetzung in den tieferen Darmabschnitten verwiesen, aber

regulationen beeinflusst sein, zweitens ist, wie wir heute sicher wissen, das Exkretionsorgan, die Niere, von nervösen Impulsen beeinflussbar.

Die Autoren, welche die nervöse Regulation des Purinstoffwechsels in den Bereich ihrer Untersuchungen zogen, haben keine wesentliche Unterscheidung dieser beiden Momente aus ihren Experimenten herauslesen können.

Maróš¹⁴³ und auch Abl¹⁴⁵ haben Verminderung der Harnsaureausscheidung nach Pilocarpininjektion beobachtet. Die Untersucher bezogen diese Erscheinung auf eine verminderte Durchblutung des Darmes und auf eine konsekutive Ver-

Pilocarpin
Adrenalin (fein)
Diuret
Atropin
Er-tamin u. T. A.
scheidung

erhöhungen namentlich bei gleichzeitiger intravenöser Gabe von Natriumurat. Die Harnsaureausscheidung absinkt nach dem Abklingen der Blutdruckerhöhung aber ansteigt. Pilocarpin und Adrenalin summieren sich hinsichtlich der Harn-

zurückdepots in der Leber auf dem Wege des Sympathicus experimentell durch

Auswaschen künstlich durchbluteter Lebern geben zu können. Die Erhöhung der Purinwerte in der Durchstromungsflüssigkeit sind so gering, daß sie nicht als Beweis für ein Purindepot in der Leber angesehen werden können. Es existiert bis heute nicht der geringste experimentelle Nachweis, daß ein Purindepot in der Leber vorhanden ist. Es fallen deshalb alle Erklärungen, die die Harnsäureausscheidung nach Pharmacas auf eine Mobilisation eines Purindepots in der Leber beziehen wollen, in sich zusammen.

Ein Nachweis, daß die besprochenen sympathico und vagotropen Substanzen auf die purindesaminierenden und purinoxydierenden Fermente einwirken, ist ebenfalls nicht erbracht, obgleich eine derartige Möglichkeit zugegeben werden muß. Der einzige positive Befund scheint mir die Tatsache zu sein, daß Adrenalin und Pilocarpin die Harnsäureausscheidung beim Menschen, Coffein

Weise diese Harnsäureausschwemmung (Adrenalin) und Harnsäureretention (Ergotamin) sich vollzieht, so bleibt die Diurese nahezu unverändert, während die prozentuale Konzentration der Harnsäure im Harn in dem einen Falle erhöht in dem anderen gesenkt wird.

Adrenalinversuch nach Harpuder

	Menge	Gewicht	N g	C %	C g
Vortage 20—23 X					
1 Versuchstag 23/24 X	7—10h 420	1009	1 53	0 0184	0 064
	10—1h 380	1007	1 48	0 0128	0 049
	1—4h 240	1007	1 54	0 0180	0 043
	4—7h 210	1008	1 65	0 0115	0 024
	7—7h 670	1013	4 80	0 0203	0 136
	1320		11 00		0 316
2 Versuchstag 24/25 X	7—10h 360	1005	1 32	0 0173	0 062
1/2 10h 1 mg Supra	10—1h 220	1008	1 54	0 0288	0 063
renin intramuskul	1—4h 240	1010	1 75	0 0255	0 061
	4—7h 280	1007	1 71	0 0096	0 027
	7—7h 840	1010	5 03	0 0169	0 142
	1940		11 35		0 355

Ergotaminversuch nach Harpuder

	Menge	Gewicht	N g	C %	C g
Vortage 4—7 XI					
1 Versuchstag 7/8 XI	7—10h 270	1013	1 87	0 0255	0 069
	10—1h 340	1009	1 63	0 0120	0 041
	1—4h 160	1017	1 73	0 0396	0 063
	4—7h 165	1022	1 97	0 0290	0 048
	7—7h 450	1017	5 13	0 0315	0 142
	1385		12 33		0 363
2 Versuchstag 8/9 XI	7—10h 125	1026	1 32	0 0541	0 068
1/2 10h 2 ccm Ergo	10—1h 485	1003	1 55	0 0038	0 018
tamin intramuskul	1—4h 210	1010	1 72	0 0177	0 037
	4—7h 110	1027	—	0 0765	0 029
	7—7h 420	1023	4 96	0 0341	0 143
	1350		?		0 295

Harpuder¹⁹⁷ zieht aus seinen Versuchen den Schluß, daß Sympathicus

durch den Sympathicus dargestellt haben scheint mir die Erklärung dieser Befunde nicht so sehr in einer primären Mobilisierung der Gewebsharnsäure zu liegen als vielmehr in einer direkten Beeinflussung der Sekretionsarbeit der Niere vom Sympathicus aus wodurch die Erhöhung resp. Verminderung der Harnsäuresekretion (prozentuale Konzentration) in Erscheinung tritt. Eine Beeinflussung der Gewebsdepots dürfte erst durch das Nachstromen von Harnsäure ins Blut erreicht werden, wenn gleich auch eine direkte Beeinflussung der extrarenalen Capillaren durch diese Pharmaca stattfinden konnte. Die Versuche von Harpuder erscheinen mir deshalb besonders wichtig, weil gleichzeitig mit

der Niere (das Angebot der Blutharnsäure bleibt in seiner Konzentration unverändert) isoliert von anderen Funktionen der Niere vom Nervensystem aus beeinflussbar ist. Ganz in diesem Sinne sprechen auch die Untersuchungsergebnisse von Starkenstein¹⁹¹, der durch Gabe von Calciumchlorid bei gleichbleibender Blutharnsäure eine Senkung der prozentualen Konzentration und der absoluten Menge der ausgeschiedenen Harnsäure feststellen konnte.

Es bleibt nunmehr zu erörtern, inwieweit sich die bisherigen Beobachtungen der Atophanwirkung in diese experimentellen Ergebnisse einordnen lassen. Das Atophan, die Phenylchinolincarbonsäure, wurde von Nikolaier und Dohrn¹⁹² eingeführt, da sie zeigen konnten, daß es die Harnsäureausscheidung beim Gesunden wie beim Gichtkranken steigert. Das Maximum der Harnsäuresteigerung erfolgt an dem der Atophangabe folgenden Tag. Dieser Befund wurde von allen Nachuntersuchern bestätigt. Über den Mechanismus der Mehrausscheidung sowohl der endogenen wie auch der exogenen Harnsäure bei Atophangabe scheinen die Meinungen noch nicht einheitlich. Die Frage, ob das Atophan die intermediären Purinintermediate im Sinne einer vermehrten Harnsäurebildung beeinflusst oder ob das Atophan die Niere wie dies als erster Weintraud behauptete, in ihrer harnsäureausscheidenden Funktion stimuliert wurde, von Starkenstein¹⁹¹ einer eingehenden Untersuchung unterworfen. Starkenstein¹⁹¹

Mechanismus der Atophanwirkung auf die Ausscheidung

nicht ausreichend. Betrachtet man die Zahlen der Harnsäureausscheidung nach Atophanbehandlung beim Gesunden, so sieht man erstens, daß die Gesamt

für das von Hemke¹²³ und mir untersuchte Artosin (Anthranylphenylchinolin-carbonsäure). Beim Artosin setzt die Konzentrationssteigerung der Harnsäure im Urin erst am zweiten Tage ein.

Atophanwirkung nach Starkenstein

Datum	Harnmenge in ccm	Harnsäure in g	mg %	Anmerkung
30 I	1250	0,4213	33	
31 I	1350	0,4122	31	
1 II	1920	0,3912	20	
2 II	1460	0,3844	26	
3 II	1600	0,4458	29	1 g Atophan
4 II	1360	0,5775	41	1 g "
5 II	1440	0,4914	34	1 g "
6 II	1220	0,3900	32	1 g "
7 II	1220	0,4115	33	1 g "
8 II	1400	0,4106	29	1 g "

Artosinwirkung nach eigenen Untersuchungen bei Gesunden

Datum	Kost	Harnmenge in ccm	Spez. Gew.	U mg %	U Tagesmenge mg	U im Blut mg %	Verordnung
1021							
11 X	purinfrei	1620	1016	28,4	431,68	—	Harnsaureauscheidungsgleichgewicht 3 x 0,3 Artosin
12 X	"	1360	1019	32,4	430,64	2,70	—
13 X	"	2103	1012	22,4	460,00	2,55	—
14 X	"	1340	1017	46,4	621,76	2,05	—
15 X	"	1620	1014	32,0	518,40	—	—
16 X	"	1620	1014	24,4	395,28	2,05	—
17 X	"	1920	1013	14,2	272,60	—	—
18 X	"	1520	1020	28,4	431,88	2,55	3 x 0,3 Artosin
19 X	"	1700	1016	28,4	462,80	2,55	—
20 X	"	1787	1016	32,4	579,96	—	—
21 X	"	1670	1018	24,4	407,48	1,05	—

Atophanwirkung in erst
darstellt, welche die
Inwieweit außer dieser
noch eine *Erwirkung*

ur die Deutung
on im Urin des

Gichtkranken.

Eine Beeinflussung
durfte im Bereich der
Nervensystem eingestellt
vor. Nur bei der Akromegalie fanden Falta¹²⁴, Thannhauser und Curtius¹²⁵,
Gicht-erhalten und Harnpuder¹²⁶ eine Vermehrung der Gesamtharnsäure

inkretorische Organe
e auf das vegetative
en liegen bisher nicht
Thannhauser und Curtius¹²⁵,
Thannhauser und Curtius¹²⁵ nicht durch eine
ausscheidung, sondern durch eine Erhöhung
hen ist

Inkretorische
Beeinflussung
der U Ausschei-
dung

Zusammenfassend läßt sich über den Einfluß des Nervensystems auf den

konnte man bisher in eindeutiger Weise nicht führen. Hingegen erscheint die nervöse Beeinflussbarkeit der Ausscheidung der Endprodukte des Purinstoffwechsels (Harnsäure beim Menschen, Allantoin beim Tier) durch endogene und exogene Substanzen außer allem Zweifel.

C. Störungen des Nucleinstoffwechsels.

Eine Erkrankung des Purinstoffwechsels konnte in einer Störung des fermentativen Abbaues der Nucleinsäuren zur Harnsäure begründet sein. Der fermentative Abbau der Nucleinsäuren ist, wie wir gesehen haben, nicht an die Tätigkeit eines Organs gebunden. In fast allen Organen finden sich purindecamierende und oxydierende Fermente, die ihre Wirkung sowohl an den im Nucleinsäuremolekül noch festhaftenden Purinen als auch an den freien Purinen zu entfalten vermögen. Aus diesem vielfältigen Vorkommen dieser Fermente in den verschiedensten Organen ist es zu erklären, daß auch bei erhöhter Inanspruchnahme, die durch vermehrte exogene Zufuhr (Fleischkost, Briesmahlzeit) wie auch bei vermehrter endogener Bildung (Pneumonie, Leukämie) eine Störung des Ab-

Störungen
des Purinstoff-
wechsels

Vermehrtes An-
gebot führt nicht
zu Störungen des
Purinstoffwechsels

Wir kennen aber eine Erkrankung, bei der harnsaures Natron im Körper zurückbleibt und sich in bestimmten Geweben dem Knorpel, Sehnenscheiden und Knochen in kristallisierter Form abgelagert. Seit Wollaston¹⁹⁷ im Jahre 1789

Uratablagerung
und Gicht

sowohl klinisch als auch pathologisch anatomisch heute als fest umgrenzter

Theorien der
Arthritis urica
(Gicht)

heit verschiedener Gewebe, die die Harnsäure besonders stark festhalten sollen, ansprechen zu müssen. Eine dritte Gruppe von Autoren sieht in der Gicht nicht eine Stoffwechselkrankheit sensu strictiori, sondern glaubt als ätiologisches Moment dieser Krankheit, daß die Harnsäure ja in gleicher Weise wie beim Gesunden gebildet wird, eine Störung der Harnsäureausscheidung feststellen zu können.

Bevor wir auf die Klinik der Gicht eingehen, sei im Anschluß an die Betrachtungen der Physiologie des Purinstoffwechsels die Ätiologie der Gicht besprochen.

Uricolyse und
Gicht

weise auf die dort zusammengetragenen experimentellen Befunde, die zu dieser Schlußfolgerung berechtigen. Es ist durchaus einleuchtend, daß ein fermentativer Abbau der Harnsäure, den der gesunde Mensch im normalen Getriebe des

Fermenttheorie
der Gicht

Stoffwechsels nicht vollzieht, beim kranken Menschen, d. h. beim Gichtkranken nicht gestört sein kann. Die Ursache der Anhaufung von harnsaurem Natrium im Körper des Gichtikers kann also nicht in einer verschlechterten Fähigkeit die Harnsäure weiter abzubauen, gelegen sein. Noch viel weniger erscheint beim Gichtkranken eine verschlechterte Harnsäurebildung, d. h. eine Minderung der fermentativen Desaminierung und Oxydation der Aminopuringlucose und Aminopurine stattzuhaben. Die Harnsäure wird beim Gichtkranken und Normalen, wie Thannhauser und Bommers¹⁹⁸ durch Injektionsversuche mit Adenosin und Guanotin zeigen konnten, in gleicher Weise gebildet. Diese Versuche erfuhren durch Severin¹⁹⁵ und Gudzent¹⁹⁹ sowie von Thannhauser und Schaber¹²⁸ ihre Bestätigung, sie konnten durch Brugsch und Rother²⁰⁰ nicht erschüttert werden. Es fehlt bis heute jedweder experimentelle Beweis, daß die Gicht durch eine Fermentstörung des Purinstoffwechsels verursacht wird. Wenn Brugsch und Schittenhelm¹¹⁴ ihre Auffassung von der Gicht mit folgenden Worten zum Ausdruck brachten: „Verlangsamte Harnsäurebildung, verlangsamte Harnsäurezerstörung, verlangsamte Harnsäureausscheidung“, so ist von dieser Auffassung heute nurmehr ein Pfeiler, die verlangsamte Harnsäureausscheidung als einwandfrei stehengehoben. In ihren letzten Veröffentlichungen sind beide Autoren, besonders Brugsch, von ihrer Fermenttheorie abgerückt. Damit dürfte zunächst die weitere Diskussion über die gemutmaßte Fermentstörung des Purinstoffwechsels sich erübrigen.

Theorie der
Mesenchymab-
artung und der
Uratohistechnie

Das sichtbare Zeichen der Gicht ist der Tophus. Wenn man den Tophus eröffnet und mikroskopiert, findet man im nekrotischen Gewebe, das von einem Granulationswall von Zellen umgeben ist, die feinen Nadeln des harnsauren Natriums. Das Sinnfällige dieser Erscheinung ist, daß das harnsaure Natrium diese Veränderungen des Tophus hervorruft. Nun kann man aber auch sagen, das Gewebe macht den Tophus, d. h. gewisse Gewebe besitzen eine derartige Affinität zur Harnsäure, daß sie die Harnsäure, die in der Gewebsflüssigkeit zuströmt, festhalten und allmählich zum Auskristallisieren bringen. Das Gewebe wäre somit die *Materia peccans* und nicht die Harnsäure. Die Harnsäureablagerung wäre nur die Folge einer „Abartung des Mesenchyms“ (Umber)²⁰¹ oder wie später Gudzent²⁰² auch ausdrückte, „die Uratohistechnie“ gewisser Gewebe würde das ursächliche Moment der gichtischen Ablagerungen sein. Das Gemeinsame der älteren Umberschen und der jüngeren Gudzentschen Deutung ist eine besondere Affinität gewisser Gewebe zur Harnsäure. Dies wird wohl niemand be-

zweifelt, hat man dies gesehen. Ware es nicht, so müßte man annehmen, daß gewisse Gewebe die Harnsäure aus dem Blut anreichern, während andere eine Anstauung von Harnsäure im Gewebe verhindern.

Wenn die Harnsäure im Blut und in den Geweben gekommen ist, so mußte die Harnsäurekonzentration im Blut und in den Säften zurückgehen zugunsten der Anhaufungen von Harnsäure in gewissen Geweben. Es ist aber bei der Exsudatbildung in den Geweben keine Abnahme der Harnsäurekonzentration zu beobachten. Gichtische Gewebe hineinwandert.

Es ist nun zu fragen, ob die Anstauung des Bilirubins im Blut bei Gichtkranken eine Rolle spielt.

Das Bilirubin im Blut steigt mit dem Alter an. In den letzten Jahren des Lebens dauert es an. In den letzten Jahren des Lebens ist die Bilirubinanziehung. Soll man dieses Bilirubin bei Gichtkranken beobachten?

Das Bilirubin ist ein Symptom der Gicht. Es ist zu beachten, daß die trotz bestehender Tophi einen normalen oder wenig erhöhten Gehalt von Harnsäure im Blut hatten? (Gudzent). Daß ein sol-

ches Verhalten bei lang anhaltender purinfreier Kost unter therapeutischer Einwirkung vorkommen kann ist möglich. Die Mobilisation harnsauren Natrons aus alten Tophi, die durch einen Granulationswall abgegrenzt sind, dürfte auch durch eine noch solange purinfreie Kost nicht zu erzwingen sein. Es ist verständlich, daß nach Ausschwemmung der beweglichen Depots auch bei bestehenden Tophi nach lang dauernder purinärmer Ernährung normale Blutharnsaurewerte in seltenen Fällen gefunden werden können. Diese Ausnahmen können aber die Regel nicht entkräften, daß bei der Gicht der Gehalt des Blutes und der Gewebe an harnsaurem Natron erhöht gefunden wird. Das Primäre ist Anstauung der Harnsäure in den Salzen, das Sekundäre die Auskrystallisation in gewissen Geweben. Auch die Deutung der Anhaufung der Harnsäure im Blute durch ein Überlaufen der primär im Gewebe retinierten Harnsäure ins Blut ist unzulässig, da ein intaktes Exkretionsorgan, d. h. eine funktionell intakte Niere, auf dieses ständige Überlaufen von Harnsäure aus den Geweben mit einer vermehrten Ausscheidung antworten würde, wie sie es zweifellos bei jedem vermehrten Angebot (Leukämie, Pneumonie) zu tun imstande ist. Daß die Niere beim Gichtkranken das vermehrte Angebot an Harnsäure nur mangelhaft ausscheidet, soll später besprochen werden. Hier sei nochmals hervorgehoben, daß wir keinen Anhaltspunkt aus den experimentellen Befunden gewinnen können, daß die Harnsäurekonzentration im Gewebe bei einer Injektion von Harnsäure in das Blut gesetzt. Wenn man einem Gesunden irgendeine molekular gelöste Substanz injiziert, so verschwindet sie ziemlich rasch aus dem Blute (Magnus¹⁰⁴, E. Frey¹⁰⁵).

Die Konzentration des injizierten Stoffes verringert wird, strömt dieser aus dem Gewebe ins Blut wieder ein. Ist die Ausscheidung gestört, so ist verständlich, daß die injizierte Substanz aus den Geweben nicht nachströmt, sondern dort zurückgehalten wird. Es wurde aber unrichtig sein, in einem solchen Falle für den anormalen Ablauf eines Injektionsversuches nur das Gewebe verantwortlich zu machen. In diesem Sinne sind die Injektionsversuche mit harnsaurem Natron beim Gichtkranken (Gudzent¹⁰⁷) zu deuten.

Harnsäurekonzentration im Gewebe zur Untersuchung. Tatsachen: Die Harnsäurekonzentration, sofern man von ungelösten Partikelchen absetzt, ist nicht wesentlich höher als im Serum (eigene Beobachtungen).

versuchen. Die Untersuchungen von Almagia¹⁰² und Brugsch und Citron¹⁰⁸ haben ergeben, daß Knorpel und Sehngewebe aus einer stark konzentrierten Harnsäurelösung die Harnsäure an sich reißen. Für einen derartigen Adsorptionsvorgang kommen die verschiedensten Bedingungen des umgebenden Mediums, welches die Harnsäure gelöst enthält, in Frage. Vor allem hängt es von der Art

der umgebenden Lösung ab²⁰⁹ Auf S 154 sind die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsaure und ihres Natriumsalzes in wässriger Lösung dargestellt. Die Löslichkeit des harnsauren Natriumsalzes ist in der Lösung das harnsaure Natrium, daß die Kolloide, die die übersättigte Lösung umgeben, für den Zustand, d. h. für das Gelostbleiben oder das Ausfallen ausschlaggebend sind. So konnte Harpuder²¹⁰ zeigen, daß die Harnsäure (das Harnsaureanion) von Suspensionen adsorbiert und von positiv geladenen hydrophoben und hydrophilen Kolloiden gebunden wird. In diesem Sinne sind auch die bereits zitierten Versuche von Almagia²⁰⁷ mit Gelenkknorpeln zu verstehen. Das Ausfallen des harnsauren Natriums im Knorpel und Sehngewebe konnte durch die besonders eigentümliche Zusammensetzung dieser Gewebe verursacht sein. Der Knorpel und die Sehnen sind außerordentlich kolloidreich und besonders dürfte ihr Gehalt an Natriumionen sie vor anderen Gewebsarten auszeichnen. Es wäre verständlich, wenn durch eine Abdiffusion von Natriumionen aus dem Knorpelgewebe nach dem Massenwirkungsgesetz die Löslichkeit des in übersättigter Lösung sich befindlichen Natriumsalzes in den Säften stark herabgesetzt und dadurch ein Ausfallen hervorgerufen wurde. Auch der kolloidale Zustand der im Serum kolloid gelösten Körper dürfte beim Durchtreten durch die Kolloide des Knorpels nicht unverändert bleiben. Das wesentlichste Moment aber, das nachst diesen besonderen physikalisch-chemischen Bedingungen das Ausfallen des harnsauren Natriums in den Knorpeln und Sehnen begünstigt, ist die außerordentlich langsame Zirkulation der Gewebsflüssigkeit gerade in diesen Organen.

Der Flüssigkeitsaustausch durch die dichten Schichten des gefäßlosen Knorpels geschieht lediglich durch die Saftlucken und durch Diffusion. Der Flüssigkeitsstrom ist besonders langsam. Ein Ausfallen von Substanzen, die unter ungünstigen Lösungsbedingungen durchtreten, dürfte an diesen dichten Oberflächen besonders leicht sein. An mikroskopischen Bildern (s. S. 216) sieht man die Harnsäure in fontaneartigen Büscheln von der Knorpeloberfläche her auskristallisieren, gewissermaßen als sichtbares Zeichen der Stromungsrichtung.

Aus diesen Tatsachen ist ersichtlich, warum gerade das harnsaure Natrium sich im Knorpel und Sehngewebe anreichert und ausfällt. Das harnsaure Natrium kommt aber nur dann an diesen Geweben zur Auskristallisation, wenn primär im Blute und in den Säften eine hohe Konzentration von harnsaurem Natrium vorhanden ist. Selbst in diesen Gewebsteilen kann deshalb von einer primären Uratohistechie nicht gesprochen werden. Um so unzulässiger ist es eine allgemeine Uratohistechie als Ursache der Gicht anzunehmen.

Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß die Ätiologie der konstitutionellen Gicht weder durch eine Fermentstörung des Purinstoffwechsels noch durch eine besondere Abartung des mesenchymalen Gewebes, einer krankhaften Uratohistechie dieses Gewebes, zu erklären ist.

Das gichtische Syndrom besteht nach den von allen Autoren anerkannten, durch vielfache Untersuchungen festgelegten Symptomen Gelenkerkrankung,

erhöhte Harnsäurekonzentration im Urin
erhöhte Harnsäurekonzentration im Blute

In Verbindung mit einer
substituierbaren
Konzentration

Störung der Nierensekretion für einen bestimmten Harnbestandteil kann ihren Grund in der

anatomisch vollständig intakte Nieren gefunden wurden. Andererseits hat es immer Gichtkranke gegeben, bei denen die schwersten Veränderungen an der Niere gefunden wurden. Das waren aber meist Kranke, bei denen die Gicht erst nach der Nierenerkrankung, die sehr oft durch exogene Schädigungen (Blei und Alkohol) bedingt war, eingesetzt hat.

Nach unserer Auffassung

Ätiologie nicht unterscheiden

Gicht. Sie ist eine isolierte

Sekretion. Bei der primären konstitutionellen Gicht liegt der Störung kein morphologisch verändertes Substrat zugrunde; die Störung ist rein funktionell und kann ihre Ursache in der Zelle selbst oder, was wahrscheinlicher ist, in dem die Sekretion beeinflussenden vegetativen System haben. Die Ausscheidung aller harnförmigen Substanzen mit Ausnahme der Harnsäure geschieht bei der primären konstitutionellen Gicht normal, während die Harnsäure trotz hoher Blutharnsäurekonzentration nur ungenügend (meist unter 50 mg %) in den Urin konzentriert wird. Dadurch kommt das für die primäre konstitutionelle Gicht charakteristische Syndrom: hohe Konzentration der \bar{U} im Blut, niedrige Konzentration der \bar{U} im Urin zustande.

Zweitens: Die sekundäre Gicht. Sie ist die Folge einer chronischen Aktionstörung, auch zur Störung der sekundären Gicht finden wir

Funktionsstörung, die entsprechend der Ätiologie in Schwankungen verläuft, hervorgerufen. Bei der sekundären Gicht ist die Ausscheidung der Harnsäure durch schwere anatomische Veränderungen der Niere und neben der Harnsäureausscheidung auch anderer harnförmiger Substanzen gestört. Hier sind keine Veränderungen der Harnsäurekonzentration im Blut und im Urin mehr wahrzunehmen; hier bleibt infolge der anatomisch nachweisbaren Schädigung

gung die Konzentration aller harnfähigen Stoffe und auch der Harnsäure dauernd niedrig. Die Harnsäureretention ist bei der sekundären Gicht nur eine Teilerscheinung einer allgemeinen Schlackenretention. Durch pharmakologische Agentien ist bei der primär konstitutionellen Gicht die Harnsäurekonzentration im Urin zu beeinflussen (Atophan und seine Derivate, Ergotamin). Bei der sekundären Gicht ist die Konzentration ziemlich starr und pharmakologisch weniger beeinflussbar. Auch die primäre konstitutionelle Gicht kann bei sehr langer Dauer zu anatomischen Veränderungen der Niere führen. Es kann sich auch bei der primären, konstitutionellen Gicht im Endstadium eine Gefäßschrumpfmilch finden, es ist aber nicht die Regel, daß die funktionelle Nierenschwäche zu einer anatomischen Veränderung der Niere führen muß. Siehe S. 209 die Krankengeschichten und Stoffwechselkurven, aus denen eindeutig die hier besprochenen Anschauungen sich ableiten.

Wir haben gesehen, daß bei der primären, konstitutionellen sowie bei der sekundären Gicht eine Anreicherung der Säfte mit harnsaurem Natron statt

gewisse in der Zusammensetzung des Knorpel- und Sehngewebes begründete

und das auskristallisierende harnsaure Natron einen Anfall auslöse, hat sich nicht als zutreffend erwiesen. His²¹³ wie auch Minkowski²¹⁴ konnten zeigen, daß das Auskristallisieren von Uraten die Nekrose verursacht und nicht umgekehrt. Das Charakteristische des Gichtanfalles ist eine lokale entzündliche Schwellung, die mit stärksten Schmerzen plötzlich einsetzt. Unmittelbar vor dem Auftreten des Gichtanfalles sinkt die Kurve der endogenen Harnsäureausscheidung. Charakteristisch für diese Kurve ist, daß sowohl die Gesamtmenge der ausgeschiedenen Harnsäure als auch die prozentuale Konzentration im Urin stark zurückgeht. Unmittelbar nach dem Anfall, d. h. bereits im Abklingen des Anfalls, setzt eine Ausschwemmung von Harnsäure ein, die im wesentlichen durch Diurese, aber auch durch eine Konzentrationssteigerung der Harnsäure im Urin bedingt ist. Hierbei kann die Konzentration der Harnsäure im Urin hoher sein als in anfallsfreien Perioden. Nach dieser kurzen, meist nur 1–2 Tage dauernden Steigerung der Harnsäurekonzentration setzt abermals ein starkes Zurückgehen der Harnsäurekonzentration im Urin ein.

Schwankungen der Harnsäurekonzentration im Urin können ausgelöst werden erstens durch eine Veränderung im Angebot, d. h. durch Veränderungen der Harnsäurekonzentration im Blute, zweitens durch nervöse Einflüsse, welche die Sekretionstätigkeit der Niere beeinflussen. Für den Gichtanfall kommt das erste dieser beiden Momente in Betracht, wenn es sich um plötzlich starke exogene Zufuhr von purinhaltiger Nahrung handelt. Briesmahlzeit, Genuß von Ganslebern kann einen Anfall auslösen. Wir sehen aber auch Anfälle auftreten, bei denen ein vermehrtes Angebot an Harnsäurebildnern nicht vorausgegangen ist, hier können nur endogene Einflüsse, die wohl mit dem Sekretionsvorgang der Niere im Zusammenhang stehen dürften, ursächliche Bedeutung haben. Ich

gezeigt
-npathi-
kungen
, haben
nen in

brauchte
wurde,
auslahn
im Ton
Schwan

hervorragendem Maße die Harnsaureausscheidung momentan zu beeinflussen ist nun bei der Gicht die Harnsaurekonzentrationsfähigkeit (ob primär durch eine krankhafte Veränderung der die Nierenzelle versorgenden Nerven oder

system ausgelöst werden hervorgerufen. Ich möchte aber nun nicht behaupten, daß die durch Schwankungen im Tonus des vegetativen Systems hervorgerufenen Konzentrationsänderungen der Harnsaure im Urin und die damit verbundene momentane Petention die alleinige Ursache des akuten Gichtanfalles sind. Wir wissen, daß derartige Tonusänderungen im vegetativen System immer mit einer Verschiebung der im Serum gelösten Salze und der für die Lösungsbedingungen des harnsauren Natriums besonders wichtigen Amionen (Ca , K , Na) verbunden sind. Besteht nun durch die gichtische Konstitution eine verschlechterte Harnsaureausscheidung und demzufolge eine dauernde Urikämie, so kann eine momentane Tonusänderung im vegetativen System eine Steigerung der Urikämie zur

.

.

..

maßen als ein Gewitter im vegetativen System!

In neuester Zeit spricht Gudzent in seiner Abhandlung über Gicht und Rheumatismus die Auffassung aus, daß der ganze Komplex der Gicht als allergisches Syndrom aufzufassen sei. Die All - -

hypothetischen Gichtstoff ausgelöst

zents den gesamten gichtischen Kom

keiner Weise beipflichten kann, so möchte ich doch hervorheben, daß gerade beim akuten Gichtanfall wie bei allen Anfallskrankheiten wie dies mit anderen Worten oben bereits ausgeführt wurde allergische Momente eine Rolle spielen

von

anfal

zustände des vegetativen Systems in ihrer Auswirkung auf die Urikämie zu deuten. Damit wäre der ganze Komplex des gichtischen Syndroms niedrige Harnsaurekonzentration im Urin bei hoher Harnsaurekonzentration im Blute wie auch der akute Gichtanfall unter den gleichen ätiologischen Gesichtspunkten zu deuten versucht.

Arthritis-mus
Anfallskrank
heiten

Zweifellos treten krankhafte Tonusveränderungen des vegetativen Systems nicht in dem Gesamtgebiet der vegetativ innervierten peripheren Organe in Erscheinung. Es müssen hier krankhafte Zustände einzelne Regionen dieses Systems isoliert betreffen. Es scheint fast, als wäre das Bindeglied all der Krankheiten, welche die Franzosen als Arthritis-mus bezeichnen — Asthma, Gicht, Urticaria, gewisse Ekzeme — die regional verschieden auftretende Auswirkung krankhafter Erregungszustände vegetativer Organe. Das Merkwürdige dieser ganzen Gruppe von Krankheiten ist das anfallsweise Auftreten. Für jede dieser Krankheiten kennen wir endogene und exogene Ursachen. Ein Asthmaanfall kann bei der gleichen Person ebenso durch die Anwesenheit bestimmter pflanzlicher Miasmen in der Luft als durch einen momentanen Schreck ausgelöst werden. Ein Gichtanfall kann sich unmittelbar nach einer fleisch und alkoholreichen Mahlzeit melden, als auch durch ein Trauma bedingt sein. Bei diesen Anfallskrankheiten ist die Maternale Morberliches Trauma bedingt sein. Bei diesen Anfallskrankheiten ist die Maternale Morberliches Trauma bedingt sein. Bei diesen Anfallskrankheiten ist die Maternale Morberliches Trauma bedingt sein.

Wir wissen aber nicht, was diese temporären Schwankungen des vegetativen Systems, die noch dazu lokal begrenzt sind und sich nur an gewissen Organen auswirken, beim Asthma an den Bronchien, bei der Gicht an den secernierenden Nierenepithelen verursacht oder auslöst. Die Harnsäureretention und die Tophusbildung sind die Folge einer Funktionsstörung der Niere, deren auslösendes Moment bei der primären konstitutionellen Gicht wir mit dem Namen konstitutionelle oder ererbte Minderwertigkeit belegen. Wir müssen uns aber darüber im klaren sein, daß wir hinter dem Wort „konstitutionell“ unsere eigentliche Unkenntnis der wahren Ursache einer Funktionsstörung verhehlen.

D. Klinik der Gicht (Arthritis urica).

Das Wort „Gicht“ als Krankheitsbezeichnung ist neueren Ursprungs (13. Jahrhundert Radulfo²⁵³) und leitet sich wohl von dem lateinischen Wort „gutta“, der Tropfen ab. Die Einführung dieses Wortes stammt aus den Zeiten der Humoralpathologie, wo man eine fehlerhafte Absonderung derartiger „Tropfen“ aus den Körperflüssigkeiten annahm. Die älteren Krankheitsnamen sind griechischen Ursprungs: „Podagra“, „Chiragra“, „Tollere nodosum“ (medicina podagram“ Ovid, Ep. ex Ponto, 1, 3, 23). „Tollere nodosum“ (Bereits die Ägypter und Araber wußten um diese Krankheit, obgleich nicht mit Sicherheit festzustellen ist, wie weit bereits damals chronische Arthritiden mit der richtigen Gicht zusammengeworfen wurden. Die Feststellung von Gelenkveränderungen an ägyptischen Mumien sagt nichts über das Vorkommen von Gicht bei den Ägyptern, im Gegenteil, es wird behauptet, daß gerade die

Geschichtliches
über die Gicht

zu Zeiten ihres Aufstieges bei einfacher Lebensweise von der Krankheit verschont waren während zur Zeit des Verfalles bei Überhandnehmen von ausschweifender Lebensweise von Luxus und Völlerei die Gicht eine Begleiterscheinung der Dekadenz des Volkes sei. So wird behauptet daß zur Zeit des römischen Verfalles sogar die Frauen die von der Gicht relativ verschont bleiben, in Folge der Ausschweifungen in stärkerem Maße von der gichtischen Krankheit befallen wurden (Seneca²³²). Es war schon damals beobachtet, daß in Zeiten schwerer

Erst in neuerer Zeit wo
wird ein Zurückgehen der
Zeiten in England als eine besonders vornehme Eigenschaft gichtkrank zu sein.
Die Gicht ist die Krankheit des Wohlstandes und des upprigen Lebens. Diese Erkenntnis geht durch alle

Im Wandel der Zeiten
Gicht außerordentlich gerand
glaubte man daß das Gicht
schaften zuschrieb das gichtische Gift an den Körper secerniere. Die spätere humoralpathologische Ansicht der Griechen sah in der Gicht eine besondere humoral entstehende Erkrankung die durch eine krankhafte Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten verursacht sei. Die medizinischen Schriften erschöpfen sich in der Beschreibung der sehr gut beobachteten gichtischen Zustände (Aretaeus v Cappadocien²³³) ohne näher auf die wahre Ursache der falschen Mischung der Säfte einzugehen lediglich die Völlerei wird für das Zustandekommen der Dyskrasie angeschuldigt. Caelius Aurelianus²³⁴ machte als erster auf die Erblichkeit dieser Krankheit aufmerksam. Im Mittelalter be

ton²³⁵ und de Haën²³⁶ meinen
fehlerhaften Säftemischung sei
Gicht brachte der große schottische
als erster das konstitutionelle Mor
outcome of a peculiar bodily con
of the nervous system". In dem
knoten vorhandene

Fast gleichzeitig
schen Strahl und eine von ihm in Harnsteinen gefundene Säure die er Harnsäure nannte. Durch den Nachweis der
menten (Wollaston²³⁷ 1797) war die Be
wonnen. Merkwürdigerweise konnten sich
Gicht bei den damaligen Ärzten nicht durchsetzen. Die falsch interpretierte

Cullensche Lehre beherrschte das Feld, und man glaubte, die Harnsäureablagerungen seien ein mehr zufälliges Ereignis, sogar der bedeutende Anatom Henle²³⁴ (1847) sah in den Harnsäureablagerungen mehr etwas Zufälliges und glaubte die Ursache der Gicht mehr in einer zentralen nervösen Störung zu suchen. Die Brücke von der genialen Intuition Cullens zu den tatsächlichen Feststellungen Wollastons konnte damals nicht gefunden werden. Als im Jahre 1860 der ältere Garrod²⁰³ im Blute des Gichtkranken harnsaures Natron nachwies, war die Grundlage geschaffen, die Zusammenhänge der Gichtpathologie zu ergründen. Garrod war der erste, der auf die Bedeutung der Niere für das Zustandekommen der Gicht hinwies. Garrod glaubte, daß eine anatomische Schädigung der Niere die Ursache der Harnsäureretention sei. Er sah in der anatomischen Veränderung der Niere die Ursache der Gicht. Wie so oft in der Medizin, wurde auch hier beim Auffinden einer neuen Tatsache, die einen Teil des Krankheitsgeschehens erklärt, die Neuerkenntnis einseitig übertrieben aus gewertet und dadurch die Zusammenhänge verloren. Die Harnsäure wird nun

ber nicht die Ursache,
Teil zu beweisen ver

sucht, daß die Gicht durch eine verminderte oder zeitweise verminderte Fähigkeit der Niere, die Harnsäure in den Urin zu konzentrieren, verursacht ist. Diese Partialfunktionsstörung der Niere dürfe letzten Endes vom Nervensystem abhängig sein, so daß die Störung nicht zuletzt in der Niere selbst als in den ihr übergeordneten die Funktion auslösenden nervösen Organen zu suchen ist.

Klinik der Gicht

Wir unterscheiden eine primäre konstitutionelle Gicht und eine sekundäre Gicht. In dem Vorausgehenden haben wir zu zeigen versucht, daß die Ursache der primären konstitutionellen Gicht in einer Störung des Harnsäurekonzentrationsvermögens der Niere begründet ist. Das Vermögen die Harnsäure zu konzentrieren, unterliegt bei der primären Gicht starken temporären Schwankungen, ist aber meist an der unteren Grenze der Norm. Die anderen Funktionen der Niere (Harnstoffausscheidung, NaCl Ausscheidung usw.) sind bei der primären konstitutionellen Gicht sehr lange Zeit ungestört.

Die sekundäre Gicht ist im Gegensatz zur primären Gicht keine isolierte Funktionsstörung. Die sekundäre Gicht wird durch eine schwere organische Veränderung der Niere, meist entzündlicher Art, hervorgerufen. Bei der sekundären Gicht sind alle Funktionen der Niere betroffen. Es kommt neben der Retention von Harnsäure auch zu einer Retention von anderen Stoffen, die zur Gichtursache werden können.

ist das chronische Nierenleiden das Primäre, die Harnsäureretention und die gichtische Ablagerung das Sekundäre. Die sekundäre Gicht tritt als Komplikation eines schweren organischen Nierenleidens, meist bei Schrumpfnieren in Erscheinung.

1 Primäre Konstitutionelle Gicht

Der akute Gichtanfall

Den akuten Gichtanfall der primären, konstitutionellen Gicht hat der große Gichtkenner Sydenham²³⁵, den Garrod als den englischen Hippokratens bezeichnet und der selbst ein Opfer dieser Krankheit war, so klassisch an sich beschrieben, daß ich seine Darstellung, als für alle Zeiten muster gültig hier (nach Garrod, S. 20, nach Umber²³⁶) zitieren möchte.

Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar brach die Krankheit aus. Die Vorboten des Anfalls waren Indigestionen und Kruditäten des Magens, an

Rust Ferse und Knochel schmerzten seltener Der Schmerz gleicht dem einer

und reißend bald nagend bald druckend und einschnurend Der leidende Teil war so empfindlich daß er weder das Gewicht der Bettucher noch die Frschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen konnte Die Nacht war peinlich schlaflos und höchst unruhig Das Herumwerfen des Körpers hielt ebenso an wie der Schmerz in dem leidenden Teile der Kranke versuchte vergebens durch Lageveränderungen der Glieder und des ganzen Körpers einen Nachlaß des Schmerzes zu gewinnen dieser Nachlaß folgte erst am Morgen des nächsten Tages und eine solche Zeit ist erforderlich zu dermäßigen Digestion der *Materia peccans* Der Kranke fühlte plötzlich eine leichte Remission die er irrumbek

ist so dauert der Schmerz am nächsten Tag und wohl auch die nächsten zwei Tage fort exacerbiert gegen Abend und remittiert gegen Morgen Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen Je heftiger der Schmerz in dem einen desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen Zuweilen ist am ersten Krankheitstag die *Materia peccans* so reichlich daß der eine Fuß zu ihrer Auscheidung nicht ausreicht die Krankheit befallt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit doch gewöhnlich einen nach dem anderen Nachdem sie beide Füße befallen hat werden die Anfälle sowohl hinsichtlich

dreimonatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei das ist ein Irrtum er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen von diesen ist jeder spätere milder

1
1

Als 1. und 2. Anfall waren die beiden Füße

g
d

rotes Sediment Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Cetränke Während dieser Zeit ist der Unterleib verstopft Mangel an Appetit allgemeines Frosteln gegen Abend Müdigkeit und Wehegefühl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalls Wenn der

Anfall schwindet juckt der Fuß besonders zwischen den Zehen unerträglich und die Haut des Fußes schuppt sich ab Kraft und Appetit kehren zurück und zw im geraden Verhältniss zur Heftigkeit der letzten Anfälle In demselben Verhältnis wird die Frist bis zum nächsten Anfall länger oder kurzer sein wenn der Anfall heftig war so wird der nächste Anfall nicht eher als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen

So weit Sydenham¹²³ Der akute Anfall muß sich nicht immer durch Vorboten ankündigen Er kann auch plötzlich ohne jegliches körperliches Unbehagen aus heiterem Himmel einsetzen

Ursachen des
akuten Gicht-
anfalls

Direktor G 43 Jahre alt nie krank körperlich von athletischer Gestalt Abends 7 u 8 Uhr kommt ein starker Schmerz in der großen Zehe der sich bis zum Morgen hinziehen kann nicht mehr auftreten. Am Morgen kommt der Patient mit einer großen Zehe Blutharnsäure 7 mg %

Urinharnsäure 4-mg%. Über den weiteren Fortgang dieser besonderen Gichtattacke wird später noch berichtet s S 203

Der akute Gichtanfall wird bisweilen durch ein äußeres Trauma ausgelöst

Es wird berichtet daß auch Erregungszustände starke berufliche Aufregung einen akuten Anfall auslösen können Auch sollen fieberhafte Krankheiten Veranlassung zu akuten Anfällen bei Gichtkranken geben A Fraenkel berichtet durch H Doll von fünf Gichtkranken die bei Ausschwemmung cardialer Odeme Anfälle bekommen haben Einen besonders charakteristischen Anfall nach der Lösung einer Pneumonie konnte ich bei einem älteren Arzte beobachten Die bei der Lyase der Pneumonie vermehrte endogene Harnsäure führte hier unmittelbar den akuten Anfall herbei

Sanitätsrat Go wurde in die Klinik wegen Pneumonie des rechten Unterlappens aufgenommen Der 65jährige Patient kranke am 8 Tag der Lungenentzündung Am gleichen Tag typischer Gichtanfall am frühen schon mehrmals gichtisch erkrankten Großzehengelenk

Das Aussehen des akut befallenen gichtischen Gelenkes gleicht dem einer Phlegmone gegenüber der akuten Gelenkentzündung infektiöser Natur ist bei der gichtischen Entzündung die Farbe der Haut nicht rosa sondern meist livid verfarbt Die Haut ist prall gespannt papierdünn so daß infolge gleichzeitig vorhandenen entzündlichen Ödems bei nur oberflächlicher Betrachtung der Eindruck eines Krankenhauses unter

unter Jucken ab meistens noch während die Entzündung besteht bildet sich an dem Nagel eine tiefe Kerbe aus so daß man manchmal an den Kerben der Nagel die Zeitabstände der Gichtanfälle bemessen kann Sehr oft wird auch der Nagel brüchig und geht ab

Die Dauer des akuten Gichtanfalls ist ganz unbestimmt Gewöhnlich sagt man der Anfall dauert nur einige Tage Die Schmerzhaftigkeit bleibe länger bestehen Dies ist nur bedingt richtig Hobers remittierendes Fieber besteht allerdings nur kurze Zeit Es kann bis zu 39° sich erheben es kann aber auch nur zu subfebrilen Temperaturen kommen Das Fieber geht in der Mehrzahl der Fälle nach einigen Tagen vollständig zurück während die schmerzhaftige Entzündung weiterbesteht und in wiederholten Exacerbationen wochenlang fortauern kann In der Regel spricht man dann von gehäuftten Anfällen ob

gleich eine Kontinuität vom ersten Anfallstag an besteht und nur das Fieber geschwunden ist. Ein derartiger Anfall kann sich über lange Zeit hinziehen, sofern nicht eine zweckmäßige Therapie den Anfall coupert. Der Harnsäuregehalt des Blutes ist während des Anfalls hoch. Verschiedentlich wird angegeben, daß unmittelbar vor dem Anfall die Blutharnsäure oder das schon erhöhte Niveau noch weiter angestiegen ist. Im Anfall selbst sinkt die Blutharnsäure etwas. Der hochgestellte Fieberharn zeigt bei den schweren chronischen Gichtkranken auch im Anfall nur niedrige Konzentrationen der Harnsäure, während bei den ersten Anfällen die Harnsäurekonzentration im Urin sich noch zu normalen Konzentrationswerten steigern kann. Meistens geschieht aber auch bei den erstmals im akuten Gichtanfall erkrankten Patienten die Harnsäureausscheidung unmittelbar nach dem Anfall durch gesteigerte Diurese und nicht durch Erhöhung der Konzentration. Es würde gegen unsere Auffassung, daß die Gicht durch eine isolierte Unfähigkeit, die Harnsäure zu konzentrieren, verursacht sei, angeführt, daß bei manchen Kranken gerade im Gichtanfall die Konzentrationsfähigkeit für die Harnsäure sich erhöht. Dies geschieht nur in den seltensten Fällen und beweist nur, daß funktionelle nervöse Momente mit abnormen und extremen Schwankungen für die Pathogenese der Gicht eine Rolle spielen.

betrc
erste
können die verschiedensten Gelenke und Sehnnenscheiden befallen sein. Es macht den Eindruck, als ob mehrere Gichtanfälle das primär befallene Gelenk bei späteren Anfällen nicht mehr mit einer akuten Entzündung reagieren lassen. Die Harnsäureablagerung macht an den mehrmals befallenen Gelenken bei jedem Anfall Fortschritte, ohne daß akute Erscheinungen aufzutreten brauchen, während frisch befallene Gelenke immer die Symptome des akuten Anfalles zeigen.
dem sch
primär

Alle Gelenke, auch die Wirbelgelenke, das Sternoclaviculargelenk und die Hüftgelenke, können gichtisch erkranken. Einen ersten Gichtanfall sah ich in diesen Gelenken nie. Sie erkranken in der Regel erst dann, wenn die Gicht schon anderer Gelenke lokalisiert.
hauptsächlich an den Weichteilen der Endphalanx der Finger gesessen haben. Hier sind auch späterhin direkt in den Weichteilen uratische Ablagerungen in Form kleiner Tophi zu erkennen.

Außer den beschriebenen Lokalisationen an Gelenken, Sehnnenscheiden und Muskulatur sollen auffallweise gichtische Entzündungen auch an anderen Körperstellen vorkommen.
Gichtkranken auch.
Zweifellos gibt es gar keine derartige Entzündung eines Gelenkanfalles, die sich mit jahrelangen anderen Gelenke keinmal an Erkrankung Gelenke in.

ahneln bei der chronischen Gicht die klinischen Erscheinungen den Erscheinungen beim chronisch entzündlichen Gelenkrheumatismus. Die einzelnen Schübe sind hier wie dort mit Schmerzen, Entzündungen und subfebrilen Temperaturen begleitet. Nur der Entzündungserreger ist verschieden: hier die Harnsäure, dort die Tuberkelbakterien. Die Schübe der Gicht sind durch schwere Veränderungen

eines chronisch Gichtkranken wurden sich an der äußeren Form durch nichts von den Gelenken einer chronisch entzündlichen Arthritis unterscheiden, wenn nicht die Tophusbildung im periartikulären Gewebe oder in der Muskulatur dem betroffenen Gelenke ein besonderes Gepräge geben würde. Die von außen äußerlich der chronischen Arthritis ähnliche Tophusbildung im Knochen soll



Abb. 50
Gichtperlen am He- und Anthel-



Abb. 53 Multiple Harnsäureabschläge in der Ohrmuschel

weiter unten bei der Röntgendiagnose der Gicht eingegangen werden. Hier sei nur hervorgehoben, daß wir in gleicher Weise wie beim chronischen Gelenkrheumatismus bei der Gicht periarthritische und ostiarthritische Veränderungen haben, die anatomisch gleichartig zu sein scheinen. Die chronische Gicht kann durch ihre schwere anatomische Veränderung der Gelenke zu Beschwerden und richtigen Schmerzanfällen führen, ohne daß ein neuer Anfall die Ursache der Beschwerden zu sein braucht. Hier steht dann das Bild der schweren Arthritis deformans im Vordergrund des klinischen Bildes, die Gicht als Ursache tritt in der Erscheinung bei diesen Formen zurück.

Entstehung des
Tophus

von Natriumurat bildet sich meist
weggezogen sind. Die Haut
ein oder mehrere gelblich

weiße bis zu erbsengroße Knoten durch die dünne Haut hindurch. Manchmal kommt es zu einem Zusammenfließen dieser Knoten zu einem größeren Knoten, der erweicht und Fluktuation zeigen kann. Sehr oft bricht dann der

erweichte Knoten nach außen durch es entleert sich eine brenge weiße kalkartige Masse. Achtet der Kranke auf diese ständig secernierende Tophusfistel nicht so kommt es zur Sekundärinfektion zum Gichtgeschwür. Derartige infizierte Tophi müssen abgetragen werden da sie selten spontan ausheilen. Die entleerten Massen bestehen aus harnsaurem Natron (Abbildung S 223). Man soll sich hüten Tophi der Schleimbeutel oder Schnenscheiden zu eröffnen da meistens Fisteln zurückbleiben die in das Gelenk durchbrechen und infolge Mischinfektion zur Vereiterung des Gelenkes führen können. Infolge der Ein-

nommene Sechundslossstellung der Finger, welche auf kapsulären Veränderungen der Phalangealgrundgelenke beruht ist für die Arthritis urica nicht pathognomonisch.

Als Stigma der Gicht gilt der Ohrtophus eine kleine weißliche Perle am Helix der Ohrmuschel. Es können mehrere derartige Perlen die auch an anderen Stellen des Ohres sitzen können vorhanden sein. Alle Tophi am Ohr sind auf ihrer Unterlage verschieblich und können dadurch von den zur Verwechslung Anlaß gebenden Mißbildungen des Ohrknorpels unterschieden werden. Ein Ohrtophus kann ohne Gefahr der Infektion zu diagnostischen Zwecken geöffnet werden. Die entleerte brenge Masse zeigt unter dem Mikroskop einen Brei von feinen buschelartig angeordneten Nadeln. Die Morexidprobe bestätigt daß diese Nadeln harnsaures Natron sind. Der Ohrtophus ist bei weitem nicht bei allen Gichtkranken vorhanden. Wenigleich der zweifelsfreie Nachweis eines Tophus am Ohr die Diagnose einer gichtischen Erkrankung erleichtert so kann aus dem Fehlen des Ohrtophus für oder gegen die Diagnose Gicht wenig gesagt werden.

Mit dem gichtischen Tophus können Knoten im periartikulären Gewebe und auch in der Muskulatur beim chronisch schleichenden Gelenkrheumatismus verwechselt werden. Die Prä-

Differential
Diagnose des
Gichtknoten

diagnosestellen dieser rheumatischen Knoten sind der Ellenbogen und der Handrücken. Sie fühlen sich wie ein Gichtknoten hart und hart an ihr Substrat ist aber nicht die Ablagerung von Harnsäure oder Kalksalzen sondern eine harte Nekrose aufgefärbten kollagenen fibrosen Gewebes mit starker proliferativer Zellvermehrung die wallartig die fibrose Nekrose umgibt (Abb 54—57). Auch knotchenartige Verdickungen an



lenkphalangen die bei anderen häufig bei Frauen auftreten sind als gichtische Tophi gedeutet worden. Diese Knoten welche zuerst

Heberden²³ beschrieben hat haben mit der Arthritis urica gar nichts zu

Heberden
Knoten

tun Wir finden sie bei Frauen im Klimakterium besonders häufig (Abb 58) Die Heberdenschen Knoten können zwar isoliert auftreten, sind aber auch die Teilerscheinung einer allgemeinen Gelenkerkrankung, die mit großer Wahrscheinlichkeit mit regressiven den Frauen sind sie normaler Vorgang in

änderungen an den männlichen Geschlechtsorganen nur in beschränktem Maße in höherem Alter festzustellen sind Die anatomischen Veränderungen bei den Heberdenschen Knoten sind Exostosen und osteophytartige Wucherungen



Brogsitter²³⁸ hat in neuester Zeit Veränderungen an den Gefäßen als wesentlich für die Heberdenschen Knoten angesprochen Aus dem Gesagten läßt sich schließen daß die Heberdenschen Knoten mit der Harnsäure nichts zu tun haben Trotzdem erscheint es durchaus verständlich daß auch bei Gichtkranken, besonders bei gichtkranken Frauen im Klimakterium, Heberdensche Knoten, allerdings nicht im Zusammenhang mit der gichtischen Grundkrankheit, auftreten können

Bei der Calcosis universalis (S 603) findet man ebenfalls Knoten die mit Gichtknoten verwechselt werden können Die Verwechslung ist deshalb besonders leicht, weil aus diesen Knoten ähnlich wie bei der Gicht sich weißliche Massen entleeren können Die mikroskopische Untersuchung zeigt aber keine welche sich in Salz

Nach
saur

Störungen
die mit der Gicht
in Zusammenhang
gebracht werden können

get
nicht
zu

Man hat

Gicht, die „zurück
zu der

des Gichtanfalles prämonitorische Symptome von seiten des Magen-Darm Kanals Späterhin sprach man direkt von einer Magen-Darm Gicht, die sich in Darmkoliken, Durchfällen und Erbrechen als Äquivalente für den Anfall

einstellen können. Obwohl es durchaus verständlich wäre, daß durch die abnormen Erregungszustände im vegetativen System die wir als eine der Hauptursachen der primären konstitutionellen Gicht angesprochen haben auch Störungen der Darmfunktionen gleichsinnig der Störung der Nierenfunktion ausgelöst werden können so sind doch die präzisen Angaben in der Literatur über derartige gichtische Krampfstände des Darmes sehr spärlich. Umher¹²⁾ berichtet von solchen Kranken und auch Ebstein¹¹⁾ hat ein Alternieren mit dyspeptischen Magensymptomen zu beobachten geglaubt. Ich hatte no Gelegenheit derartige Darmsymptome bei Gichtkranken

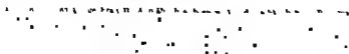


Abb 50 Rheumatismus nodosus.

kranken beschrieben wurden auf Kosten der Medikation zu setzen sind. Heute wo die Tinet colchici



Abb 51 Rheumatismus nodosus. Gleicher Fall wie Abb 50



nur mehr selten angewandt wird und an ihre Stelle reinere Präparate getreten sind und auch die Angaben über Magen-Darm-Beschwerden nahezu verschwinden. Es wäre nicht verwunderlich wenn ein Zusammenhang der selten

denden
und vor
Die

hritismus

wisse Arteriosklerose, Ischämie, Hypertension (sogar Arteriosklerose!) Migräne, Asthma bronchiale zusammen. In der Tat finden wir bei aufmerksamer Anamnese in der Familie von Gichtkranken Angaben, die eine Verwandtschaft dieser Krankheitsgruppe anzudeuten scheinen. Das Bindeglied, welches diese Gruppe zusammenhalten konnte, ist sicherlich nicht die verminderte Fähigkeit, Harnsäure auszuscheiden. Mit M. Weinschenk konnte ich¹² zeigen, daß Kranke dieser Gruppe (natürlich mit Ausnahme der Gicht) die Harnsäure im Urin wie Gesunde zu konzentrieren vermögen. Merkwürdigerweise bekam aber mancher dieser Kranken auf die Harnsäureinjektion anfallsweise Manifestationen der jeweiligen Beschwerden, so bekam einer der Kranken einen Asthmaanfall, der andere eine Verschlimmerung seines Ekzems, und wieder ein



Abb 58 Heberdensche Knötchen

anderer einen Migräneanfall. Nicht die Harnsäure als chemische Substanz ist es, welche die einzelnen Anfälle bei diesen Krankheiten auslöst, sondern die

die der vegetativen Innervation, welche durch den meistens nicht spezifischen Reiz zum Krankheitsanfall Veranlassung gibt. Das Moment, welches die Gruppe des Arthritismus verbindet, dürfte die krankhafte Reaktion des vegetativen Systems in den einzelnen Organen sein. Das Moment, welches die einzelnen Krankheiten dieser Gruppe trennt, ist einerseits die Tatsache, daß der krankhafte vegetative Tonus jeweils nur in einem Organ also lokal begrenzt, sich kundgibt; andererseits, daß die exogenen und endogenen Reize, welche Anfälle auslösen können, bei den einzelnen Krankheiten dieser Gruppe verschieden sind (allergische Reaktion). Das familiäre Vorkommen der Krankheitsbilder dieser Gruppe ist nichts Ungewöhnliches, jedoch dürfte das alternde Auftreten dieser Anfallskrankheiten an einer Person äußerst selten sein (Krankheitsgeschichte eines Arztes F. Umber¹² S. 434). Obgleich zugegeben wird, daß etiologisch gewisse gemeinsame Momente bei diesen Krankheitsbildern vorhanden sind, so ist doch die Kausalität jeder dieser Krankheitsbilder eine besondere. Aus diesem Grunde möchte ich durch den Begriff des Arthritismus das gichtische Syndrom nicht verwischen und die

primäre konstitutionelle Gicht als streng zu differenzierende Krankheitseinheit betrachtet wissen

vann
riuter
ler Hs

zure nicht die 'Substanz', welche für die Blatdruckerhöhung, d. h. für die Gefäßkontraktion ausschließlich verantwortlich zu machen ist. Wir können nur sagen, daß wir bei der Gicht relativ häufig Gefäßveränderungen finden, und daß besonders bei den Endzuständen der primären konstitutionellen Gicht eine Gefäßschumpfiere (arteriosklerotische Schrumpfiere) festgestellt wird. Ein etiologischer Zusammenhang mit der Arteriosklerose besteht sicher nicht, wenigstens auch manchmal in arteriosklerotischen Geschwüren der Gefäßwand Ablagerungen von Natriumurat gefunden wurden. Das Natriumurat befindet sich eben im Blute nur zum Teil in molekularer Lösung und wird sich niederschlagen, wo nekrotisches oder in seiner Vitalität herabgesetztes Gewebe als Kristallisationskern wirkt. Ebensovienig wie man von den Cholesterinen und anderen Lipoiden sagen kann, daß ein etiologischer Zusammenhang zwischen ihnen und den Gefäßwandveränderungen besteht, ebensovienig kann man auch das harnsaure Natrium dafür verantwortlich machen. Zusammenfassend laßt sich sagen, daß Gicht und Gefäßveränderungen im Sinne der Gull und Suttanschen arterio capillary fibrosis (Arteriosklerose) in den Endzuständen recht häufig zusammen vorkommen. Der etiologische Zusammenhang der beiden Erscheinungen ist meiner Ansicht nach nicht in der Harnsäure als *Materia peccans* zu suchen, als vielmehr in der abnormen Reaktion der Gefäße, die einerseits am Gefäßsystem zu sichtbaren anatomischen Veränderungen führen kann, andererseits an bestimmten Organen bei der Gicht an der Niere zu Funktionsstörungen Veranlassung gibt.

In der Literatur spricht man von einem Gicht Herz. Bereits bei den ersten Anfällen bemerkt der Kranke Sensationen am Herz, Oppressionsgefühle, Herzklopfen, Extrasystole kann man im Gichtanfall beobachten. Im Verlauf der Erkrankung sind Vergrößerungen des Herzens nichts Seltenes. Auch Veränderungen der Coronargefäße und der ganze Symptomenkomplex der Angina pectoris können u.

karditis (Nenk
abzuleiten, daß
am arteriellen
aber nicht der
Erkrankungen

Gicht wieder in ihren klinischen Erscheinungsformen noch in ihren anatomischen Substrat eine Sonderstellung ein

Diese Auffassung gilt nicht von gewissen Krankheitserscheinungen, die bei der Gicht am vasosen System beobachtet werden. In alten Gichtbüchern wird der gichtischen Phlebitis eine spezifisch gichtische Pathogenese zuerkannt. Dies ist besonders bemerkenswert, da in der neueren Gichtliteratur nur mehr außerordentlich selten und fast ausschließlich von der gichtischen Phlebitis gesprochen wird. Ich selbst hatte einmal Gelegenheit, eine derartige Phlebitis gleichlaufend mit dem ersten Gichtanfall zu beobachten.

Direktor G. bekam im Anschluß an einen kalmarischen Fieber im Auto einen Gichtanfall im Gesäßbein. Am 4. 5. 1906. Am anderen Tag Medikation von Atophan und Oil. Hierin

Merk dreimal täglich 1 Pflle a 1 mg Colchicinum
 im Großzehngelenk nahezu verschwunden Rötung
 2 Tag klagt Patient über Schmerzen am Damm,
 steigern sich die Schmerzen am Damm Die Verdickung harte Stränge gleichzeitig ist am rechten Oberschenkel und am linken Oberschenkel eine phlebische Infiltration an den gleichen Stellen, hinzu kamen noch beide Oberarme und Oberschenkel Am rechten Oberarm zeigte sich dieses Mal um die phlebische Infiltration auch eine diffuse Entzündung der Haut, die außerordentlich schmerzhaft war Auf das

noch 14 Tage lang zu fühlen

Besonders charakteristisch für die gichtische Phlebitis erscheint mir die Infiltration der gesamten Venenwand, man möchte eher von einer Periphlebitis urica als von einer Endophlebitis sprechen Daß aber auch eine Endophlebitis vorhanden ist, zeigt sich an der Infiltration der Lunge bei dem Kranken, daß der Kranke selbst einen Colchicinmedikation annahm

Ich selbst konnte mich dieses Eindruckes auch nicht erwehren obgleich ich dieses Bedenken mit aller Vorsicht registrieren möchte Zu erwägen ist aber, daß man die Phlebitis urica früher, zur Zeit, wo fast nur Colchicin in nicht einwandfreien Präparaten mediziert wurde, eine nicht seltene Begleiterscheinung der Gicht gewesen ist, während sie heute, wo man seltener und dann nur reines Colchicin verabreicht, kaum mehr zur Beobachtung gelangt Im Anschluß an diesen vermeintlichen Zusammenhang von Colchicin und Phlebitis urica habe ich einen Affen allmählich mit Colchicin (innerhalb drei Wochen) vergiftet Bei dem Tier fand sich am Venensystem nichts Krankhaftes Ich möchte den Zusammenhang von Phlebitis und Colchicin nach diesem Versuche nicht als erwiesen erachten und stehe trotz mancher Bedenken nicht an als Ursache der Venenerkrankung eine uratische Entzündung als das Wahrscheinlichere zu halten

Respirationsorgane und Gicht

Es ist nicht erstaunlich, daß sich im Knorpelgerüst des Kehlkopfes und in den Bronchialknorpeln wie dies bereits von Virchow²³² und Litten²³³ beschrieben wurde, Ablagerungen von Natriumurat zeigen Diese Lokalisation der Uratablagerung ist aber etwas sehr Seltenes Eine Uratablagerung in den Schleimhäuten der oberen Luftwege, ja sogar im serösen Überzug der Lunge, in der Pleura wird von Thost²³² erwähnt, dürfte aber zu den allergrößten Seltenheiten gehören Theoretisch ist es denkbar, daß das harnsaure Natron auch hier zu akuten Entzündungserscheinungen Anlaß geben kann, jedoch sind mir einschlägige Beobachtungen nicht bekannt

Der eosinophile Katarrh (Catarrhe sec der Franzosen) und das richtige Bronchialasthma sowie das Heufieber werden besonders in der französischen Literatur mit der Harnsäure in ätiologischen Zusammenhang gebracht Dies ist wie oben in der Auseinandersetzung des Begriffes des Arthritismus ausgeführt wurde, nur bedingt richtig Die Harnsäure ist eben eine der vielen exogenen und endogenen Substanzen, die bei diesen Anfallskrankheiten das auslösende Moment darstellen kann Wenn es Weinschenk und mir²³⁴ auch

gelingen ist, durch Injektionen von Natriumurat bei Asthmatikern Anfälle auszulösen so zeigt doch die Ausscheidungskurve der Harnsäure bei diesen Kranken keine Veränderungen gegenüber gesunden Individuen. Eine Identität von Gicht und Asthma in dem Sinne einer verminderten Harnsäureausscheidung durch die Niere und einer konsekutiven Harnsäureretention in den Geweben ist abzulehnen. Die Beobachtungen von Arthur Mayer²¹¹, welche in gegen teiligem Sinne sprechen kann ich nicht bestätigen.

Erkrankt ein Gichtiker an einer Pneumonie so setzt meistens bei der Lösung der Pneumonie ein Gichtanfall ein. Die bei der Lösung der Pneumonie aus den Leukocytenkernen im intermediären Stoffwechsel massenhaft entstehenden

obachtungen, s. S. 196)

Ekzem und Urticaria werden sehr häufig als gichtische Äquivalente ange Gicht und Haut

es dürfte lediglich bei manchen an sonen gegenüber der Harnsäure eine sein wie dies die Untersuchungen von

Die von Pulay²¹² gefundenen hohen Blutharnsäurewerte bei chronischem Ekzem, Urticaria, Psoriasis konnte ich nicht bestätigen. Hingegen konnte ich wieder

spür so daß man bei allmählichem Vorschieben des Nagels noch später den Zeitpunkt des Gichtanfalls bestimmen kann.

Die Beziehung trieben worden kleine Ulceration zeichnet. Wenn

Gicht und
Harnorgane

hung durch diese sog. Harnsäure en Erfahrungen scheint ein ätio Bindegewebe der Retina und des stehen. Dies trifft nicht zu bei gewissen Erkrankungen der Iris und der Sclera. Besonders typisch für die Gicht ist die Scleritis oder Episcleritis. Ich entsinne mich eines 60-jährigen Malers, der seit seinem 30. Lebensjahr an Gicht litt, aber erst im Alter von 50 Jahren

gleichzeitig mit einem schweren Gichtanfall eine Episcleritis bekam. Diese Episcleritis rezidierte bei dem Patienten auch, ohne daß gleichzeitig Gichtanfälle an den Gelenken auftraten. Der gleiche Patient litt auch an einer Iritis, die nach Ansicht des Augenarztes wegen der Koinzidenz mit der zweifellos gichtischen Episcleritis auch als gichtische Iritis aufzufassen war. Gerade aber bei der Iritis scheint mir der Zusammenhang mit der Gicht besonders leicht mißdeutet zu werden, da die rheumatische Iritis eine häufige Begleiterscheinung nichtgichtischer Gelenkerkrankungen ist.

Beziehungen des
Nervensystems
zur Gicht

In der Besprechung der Theorie der Gicht haben wir die Beziehungen des vegetativen Systems zur Funktionsleistung der Niere und damit zur Ätiologie der Gicht besprochen. Es wurde an dieser Stelle bereits diskutiert, daß der schottische Arzt Cullen²³² Ende des 18. Jahrhunderts die gichtische Erkrankung auf eine Störung im Nervensystem zurückführte, daß aber diese richtige Intuition durch spätere Autoren (Duckworth, Scudamore, Henle) durch falsche Auslegung mißdeutet wurde. Zweifellos kann von Zentren im Zwischenhirn und der Medulla oblongata (Brugsch, Lewy und Dresel²⁴⁴) die Harnsekretion und damit auch die Harnsaureausscheidung beeinflußt werden. Es dürfte aber zu weit gehen, eine Beziehung zur gichtischen Störung in der Erkrankung der vegetativen Zentralorgane zu suchen, wenngleich eine Funktionsstörung der von dieser Endes mit der Niere letzten Eine gest. ing stehen dürfte retention durch Harnsaure vorrufen

Kopfs

innen durch eine Urikämie ausgelöst werden. Hierher gehören auch die Neuralgien im Gebiet der peripheren Nerven, die nicht allzu selten als Begleiterscheinung einer primären Gicht auftreten können. Bei der sekundären Gicht, besonders bei der Bleigicht, kommt es zu schwerer Störung nervöser Organe, die nicht mit der gichtischen Harnsaureretention in ursächlichem Zusammenhang stehen. Es wird mit der Diagnose gichtischer Neuralgien sehr viel Mißbrauch getrieben. Eine gichtische Neuralgie

Gicht und en-
dokrine Organe

Gicht und Diabetes nahe Beziehungen bestanden, und daß sehr häufig beide

Auftreten beider Erkrankungen. Beide Erkrankungen weisen eine vegetativ bedingte Sekretionsstörung in dem einen Fall die verminderte Fähigkeit ein Hormon, das Insulin, zu produzieren in dem anderen Fall die verminderte Fähigkeit, die Harnsaure auszuschcheiden, verursacht sein. Beide Funktionen sind aber etwas durchaus Verschiedenes. Gemeinsam ist beiden Funktionen nur eine

schwachen gewisser Organe vererbbar sind

Außer diesem unsicheren endogenen Zusammenhang von Gicht und Diabetes besteht zweifellos eine von äußeren Umständen abhängige Beziehung beider

Erkrankungen Eine übermäßige Belastung durch allzu große Nahrungszufuhr von Kohlenhydraten und Fleisch kann zur Ursache einer gleichzeitig gichtischen und diabetischen Störung führen Meistens kommt bei den Viessern noch reichlicher Alkoholgenuß hinzu wodurch besonders der Gicht Vorschub geleistet wird Auf diese Weise ist auch ein nicht allzu seltenes Zusammentreffen von Fettsucht und Gicht zu deuten Es sind immer Mastfettsuchtige bei denen die Gicht gleichzeitig mit der Fettsucht auftritt Ich habe bisher noch nie eine Gicht bei einer rein endogenen Fettsucht beobachten können Sehr nahe

im Blut und in den Geweben Die Blutharnsäure ist beim Diabetes insipidus auch bei denjenigen Formen bei denen das Kochsalz erhöht ist nicht vermehrt In der Literatur ist meines Wissens das gemeinsame Auftreten von Diabetes insipidus und Gicht nicht beschrieben Erwähnt sei hier noch daß bei Akromegalen sowohl die Gesamtmenge als auch die Konzentration der ausgeschiedenen Harnsäure im Urin erhöht gefunden wurde (Falta¹⁹⁴ Thannhauser und Curtius¹⁹⁵ L Krauß¹⁹⁶)

Geschlecht und Alter

zur Arthritis urica bezweifeln zu lassen Die Heberdenschen Knoten und charakteristischen Gelenkerkrankungen gehören eben wie schon ausgeführt wurde nicht zur Gicht Die Ursache warum Männer häufiger von Gicht befallen sind als Frauen dürfte nicht durch endogene Momente (Geschlechtsdrüsen) hervorgerufen sondern durch exogene Einwirkungen (übermäßiger Fleiß, eigneuß Alkohol) verursacht sein

ste Gicht die
n auf dessen
Erster Anfall
Celenke und

Schleimbeutel mit Harnsäuretophi angefüllt waren Je früher die Gicht auftritt desto schwerer verläuft sie In der Regel machen sich die ersten Erscheinungen der primären konstitutionellen Gicht in den dreißiger Jahren bemerkbar tritt die Gicht erstmals im höheren Alter auf so handelt es sich meistens um eine sekundäre Gicht die durch Arteriosklerose der Niere oder durch ein entzündliches Nierenleiden verursacht ist Die Ansicht daß geistige Arbeiter besonders zur Gicht disponiert sind entbehrt einer tatsächlichen Grundlage

Der Grundsatz ist beim Gichtkranken normal (Magnus Levy¹⁹⁷) Es wurde bereits erwähnt daß die Kombination von Gicht mit Mastfettsucht sehr häufig ist daß aber bei endogener Fettsucht die Gicht bisher nicht beobachtet wurde Die Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel bei der Gicht zeigen daß bei schwer Gichtkranken manchmal Zeiten von Stickstoffretention d h positiver und Zeiten von Stickstoffausschwemmung d h negativer Bilanz wechseln Diese Erscheinung steht nicht mit einer Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels in Zusammenhang sondern ist bei der sekundären Gicht durch die Niere verursacht

Gesamtstoffwechsel und Gicht

In dem theoretischen Kapitel ist bei der Besprechung des Nucleinstoffwechsels ausführlich erörtert worden daß der intermediäre Urinstoffwechsel ebenso

abläuft wie beim Gesunden, hier wie dort wird die Harnsäure als Endprodukt in gleicher Weise gebildet. Die Gicht ist keine Erkrankung des intermediären Purinstoffwechsels, sondern eine Störung der Harnsäureausscheidung (Thannhauser und Czornitzer²¹¹)

Bedeutung der Harnsäurebestimmung in den Geweben im Blut und im Harn für die Diagnose der Gicht

Seit Garrod der Ältere die grundlegende Feststellung gemacht hat, daß im Blute des Gichtkranken Harnsäure vorkommt, hat man durch die verfeinerte Methodik gelernt, die Harnsäure auch beim Gesunden im Blute nachzuweisen. Es zeigte sich, daß die Harnsäurekonzentration im Blute beim Gesunden 2 bis 4,5 mg% nach vorausgegangener dreitägiger purinarmer Kost beträgt. Beim Gichtkranken ist die Harnsäurekonzentration im Blute höher 5—10 mg% und bei der Gicht gelaufene Zahlen. Es werden aber auch höhere Werte gefunden. Umher¹²³ berichtet von einem Kranken, bei dem er 59 mg% Harnsäure im Blute beobachtet hat.

Harnsäurebestimmungsmethoden

An unserer Klinik haben sich die folgenden quantitativen Harnsäurebestimmungen am besten bewährt

1 Bestimmung der Harnsäure im Blutserum modifiziert nach den Methoden von Folin, Benedict, Morris

Erforderliche Reagenzien

1 Arsenphosphorwolframsäure Reagens nach Benedict 100 g Natriumwolframat (Merck) werden in einem 2 Liter Erlenmeyerkolben in ca. 600 ccm dest. Wasser gelöst. — — — — — 85proz. Phos wird 20 Minuten

00 g reines, nicht g wird erst nach

2 Wochen langem Stehen verwendet

3 Harnsäurestandardlösung nach Folin 1 g reine Harnsäure (analytisch gewogen)

— — — — — 100 ccm
n
nd
rt
iz
er

lösung nach Folin,
cm in ein 100-ccm
unnt hat, gibt man
sphorwolframsäure

Man

etzt

ore

Ausführung der Bestimmung Der Harn wird so verdünnt daß 10 ccm ungefähr 0.15–0.30 mg Harnsäure enthalten (meist 1:20)

In je ein 100-ccm Meßkolbchen bringt man

20 ccm Vergleichslösung 0.4 mg U

10 ccm 5proz Natriumcyanidlösung (aus der Burette!)

2 ccm Arsenphosphorwolframsäure Reagens

20 ccm des verdünnten Harnes

10 ccm 5proz Natriumcyanidlösung (aus der Burette!)

2 ccm Arsenphosphorwolframsäure Reagens

Mischen und Durchschütteln! Mit dest Wasser bis zur Marke auffüllen nochmals gut mischen und nach 5 Minuten langem Stehen im Kolormeter vergleichen

Wenngleich die Ermittlung des Wertes der Blutharnsäure für die Diagnose Gicht von großer Bedeutung ist so darf man allein aus der Erhöhung des Blut

M. E. 32 Jahre

Datum	Blut				Harn						Lebensalter	Spez. Gewicht	Verordnung
	U	Kreatinin	NaCl	H V	U	U Tagesmenge	NaCl	U Tagesmenge	U Tagesmenge	U Tagesmenge			
	mg%	mg	mg	mg	mg%	mg	g%	mg	mg%	mg			
VI	—	—	—	—	4.4	80.96	—	—	—	—	1840	1008	
VI	4.0	—	—	—	2.4	32.64	—	—	—	—	1878	1000	
VI	—	—	—	—	4.4	78.72	—	—	—	—	1787	1009	3x0.3 Atophan
VI	—	—	—	—	4.2	79.38	—	—	—	—	1891	1010	
VI	—	—	—	—	3.4	67.32	—	—	—	—	1980	1010	
VI	9.55	—	—	—	2.2	47.74	—	—	—	—	2174	1009	5x0.3 Atophan
VI	—	—	—	—	6.2	108.5	—	—	—	—	1748	1010	
VI	—	—	—	—	4.2	82.32	—	—	—	—	1960	1010	
VI	7.55	5.2	580.0	84.042	2.2	45.54	—	—	438.70	9.071	2070	1009	
VI	—	—	—	—	4.4	84.0	—	—	—	—	2000	1010	
VI	—	—	—	—	4.4	75.24	—	—	—	—	170	1010	3x0.3 Artosin
VI	—	—	—	—	4.4	78.42	—	—	—	—	1780	1009	
VI	—	—	—	—	12.0	237.6	—	—	—	—	1084	1000	
VI	5.05	—	—	—	36.4	655.2	—	—	—	—	1800	1010	
VI	—	—	—	—	4.4	93.28	—	—	—	—	2120	1009	5x0.3 Artosin
VI	—	—	—	—	3.4	119.28	—	—	—	—	1424	1011	
VI	—	—	—	—	21.4	438.8	—	—	—	—	1860	1009	
VI	—	—	—	—	8.4	180.6	—	—	—	—	2148	1009	
VI	—	—	—	—	4.4	88.0	—	—	—	—	2000	1009	
VI	5.05	5.6	610.0	67.392	4.4	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	6.0	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	5.2	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	16.4	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	18.0	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	12.0	—	—	—	—	—	—	—	
VI	7.55	3.4	660.0	70.2	8.4	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	6.05	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	12.4	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	8.4	—	—	—	—	—	—	—	
VI	5.05	4.2	580.0	91.0	6.05	—	—	—	—	—	—	—	
VI	—	—	—	—	8.4	—	—	—	—	—	—	—	

harnsaurewertes nicht auf eine gichtische Erkrankung schließen. Man muß die gleichzeitige Konzentration der Harnsäure im Urin ermitteln, um dadurch die Sekretionsleistung der Niere zu beurteilen. Bei hoher Harnsäurekonzentration des Blutes leistet eine funktionstüchtige Niere starke Konzentrationsarbeit und vermag die Harnsäurekonzentration des Blutes auf das 15—30fache zu erheben (Pneumonie, Leukämie). Bei der primären konstitutionellen Gicht zeigt sich

der Harnsäure bei der Gicht nach Art der Ambardschen Konstante die Blut harnsäure zur Urinharnsäure in Beziehung gesetzt. Diese Art der Berechnung halte ich nicht für sehr glücklich, da die Ambardsche Konstante keine einwandfreie Berechnungsart ist. Besser ist es, einfach die Harnsäurekonzentration im I
Z
S

stündigen Portionen auf seine \bar{U} Konzentration untersucht. Man sieht bei wiederholten Untersuchungen ganz eindeutig, daß die Konzentrationsarbeit der Niere für die Harnsäure ganz erheblich unter den Zahlen bleibt (15—30fache Konzentration), die wir beim Gesunden zu sehen gewohnt sind. Das Extreme dieser Störung konnte ich bei einer jugendlichen Gichtkranken feststellen, bei der die Konzentration im Blute höher war als im Urin. Dies ist ein Befund, der zu den größten Seltenheiten gehören dürfte (s. Tab. S. 209).

In der Regel findet man bei der primären konstitutionellen Gicht eine Konzentrationsleistung, die sich zwischen dem 3—15fachen bewegt. Eine starre Zahl darf man hier nicht annehmen, da es ja gerade eine Eigentümlichkeit der funktionellen Störung ist, daß vorübergehend auch normale Funktion geleistet wird. Das Charakteristische ist die Tendenz zur niederen Konzentration.

A. M., 66 Jahre

Datum	Blut				Harn						Verordnung
	\bar{U}	Kreatinin	NaCl	E N	\bar{U}	NaCl	Gesamt N		Urinmenge	Spez. Gewicht	
	mg ¹⁰⁰	mg	mg	mg	mg ¹⁰⁰	g ¹⁰⁰	Tagesmenge g	mg ¹⁰⁰	Tagesmenge g		

2
2
2
3
3

1000
1000
1000
1000
1000
1000
1000
1000
1000
1000

A. M., Bildhauer 66 Jahre Vater an Zuckerkrankheit gestorben. Beim letzten Anfall Mit

Urin zu leisten imstande sind (Lowenhardt¹¹⁹) Zweifellos wird in den Anfangsstadien der Gicht die Harnsaureausschwemmung während des Anfalls durch

Die Harnsaureausschwemmung wird durch Diurese geleistet. Besonders charakteristisch für die Gicht ist die von vielen Untersuchern beschriebene Depression der Ausscheidung vor dem Anfall (s. Abb. 59).

Bemerkenswert ist, daß diese Depression nicht so sehr in der gesamten Menge der eliminierten Harnsäure zum Ausdruck kommt sondern in einem starken Absinken der Konzentrationsleistung der Niere, da die Harnmengen auch im Depressionsstadium ziemlich gleichbleiben. Es sei hier noch

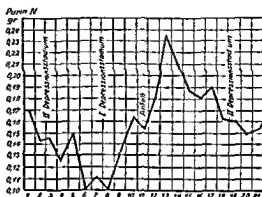


Abb. 59. Kurve der Harnsäureausscheidung mg pro 100 ml Urin bei einem purinreichen Ernährungsversuch (Aus Limber: Ernährung und Stoffwechselerkrankungen, Berlin 1925).

mal auf die theoretischen Überlegungen über den Mechanismus der gichtischen Störung S. 169, verwiesen. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der primären konstitutionellen Gicht die Funktion der Harnsaureausscheidung krankhaft verändert ist, was sich in der Beziehung der Konzentration der Harnsäure im Blute zur Harnsäure im Urin ausdrückt. Während bei der primären konstitutionellen Gicht die Harnsaureausscheidung isoliert gestört ist, findet man bei der sekundären Gicht (Nierengicht) die Ausscheidung aller harnfähigen Bestandteile krankhaft verändert.

mit
der
habe

und in den Harnkonkrementen die gleiche Substanz, d. h. Harnsäure, gefunden wurde, schien die Beziehung beider Krankheiten gegeben. Auch Garroil sieht ätiologisch keine Verschiedenheit in den Uratablagerungen der ableitenden Nierenwege und an sonstigen Körperstellen. Trouessart¹²⁰ sieht in der Gicht und den Nierensteinen die gleiche Krankheit, die sich nur in verschiedenen Punkten äußert. Es können sich Anfälle bald im Gelenk, bald in den Nieren lokalisieren. Diese Auffassung führte dann späterhin in den letzten Jahrzehnten, zu der Aufstellung eines zusammenfassenden Krankheitsbildes der harnsauren Diathese, unter der man Gicht und Steinbildung versteht.

Wenngleich nicht bezweifelt werden kann, daß Steinbildung und Gicht recht häufig gemeinsam vorkommen, so muß doch eine ätiologische Gemeinschaft beider Erkrankungen und damit der Komplex 'harnsaure Diathese' abgelehnt werden. Die Harnsäureablagerung in den Geweben geschieht beim Gichtkranken

durch eine Übersättigung der Gewebe an harnsaurem Natron während der Konzentration der Harnsäure im Harn niedriger als bei gesunden Individuen ist. Aus dieser Tatsache scheint es verwunderlich, daß gerade in den ableitenden Harnwegen aus einem Harn, der die Harnsäure wenig konzentriert enthält eine Konkrementbildung erfolgt. Von den älteren Ärzten wurde aber immer wieder darauf hingewiesen, daß bei Gichtkranken nicht nur Konkreme in den ableitenden Nierenwegen ausfallen, sondern daß auch im Urin bei kürzerem Stehen sowohl freie Harnsäure als auch Natriumbiurat ausfällt. Die Ursache des Ausfallens von harnsauren Salzen in den ableitenden Harnwegen konnte in einer Konzentrationsüberhöhung oder in pathologisch veränderten Lösungsbedingungen der harnsauren Salze im Urin bestehen. Mit Sicherheit kann man aber sagen, daß im gichtischen Harn eine Konzentrationsminderung der Urate zu finden ist und daß aus diesem Grunde das Ausfallen von steinbildendem Sediment auf eine Konzentrationssteigerung des Steinbildners nicht zurückgeführt werden kann. Lichtwitz²³ weist darauf hin, daß die Steinbildung durch das Verhalten der Harnkolloide erzeugt wird. Er sagt: „Die Löslichkeit und das Ausfallen der Sedimente ist eine Funktion der Harnkolloide — in dem Urin“. Und die Harnkolloide — in dem Urin —

stehen mit großer

Sekretions- und besonders zu der Konzentrationsarbeit der Niere. Es wäre also nicht

der N

mit d

Zusammentreffen von harnsauren Steinen und Gicht wäre auf diese Weise ungezwungen zu erklären (s. S. 648). Die Ursache der Tophusbildung bei der Gicht im Gewebe und die Ursache der Steinbildung in der Niere ist aber vollständig verschieden. Damit fällt der Begriff der harnsauren Diathese in sich zusammen. Er sei hier die Krankengeschichte eines Gichtkranken berichtet, dessen schwere gichtische Veränderungen in der Photographie und im Röntgenbild auf S. 223 wiedergegeben sind. In dieser Leidengeschichte wechseln schwere Gichtanfälle mit Steinkoliken ab.

Die Familie im
en Gicht
lungen in
r Kranke
Lohk. Es
t. In der
h Nieren
er Gicht
Gelenken
gern und
le in den
aufsuchen
r Kranke
ch eine we
elenken. In
früher 6—8 l
tränken fern
Gelenke ge
Blischen Ein
raepatellares
inklik. De
ch gute
Hand
120 80
kr. eger
Leder

lich die Harnsaurefistel an der linken Ferse blieb offen. Eine weitere Fistel gesellte sich

steigert, so kommt es zum Ansfällen von freier Harnsäure. Ebenso wie wir diesen Vorgang im Urin beobachten können, kann er sich bereits in den ableitenden Nieren

zur Steigert
gichtischen
tungen

kussion steht. Der häufige Harndrang, vor allen Dingen das Brennen der Harnröhre, das manchmal mit Sekretabsonderung einhergeht, wurde als Gichttripper bezeichnet. Es mag sein, daß der bei Gichtkranken sehr oft stark saure Urin Ursache dieser Erscheinung ist. Viel häufiger werden aber die entzündlichen Nieren die interstitielle Nephritis nicht die Steinbildung den die Stein

Anhäufung von Harnsäure in den Geweben zu suchen ist, sondern in einer die Harnsäuresekretionsstörung begleitenden Anomalie der Kolloidbeschaffenheit und der Saureverhältnisse des Urins.

Der Harnsäureinfarkt der Neugeborenen hat mit der Gicht nichts gemein. Er wird in dem Kapitel der Konkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen noch näher zu besprechen sein (§ 8 656).

Niere und Gicht

augenscheinlich Nierenparenchyms für pathognomonisch ansehen (Eiweißausscheidung, Zylindrurie) werden bei einer Funktionsstörung fehlen. Letzter ist in der Literatur kein eigentlicher Gichtkrankenpathognomonisch. In der Literatur ist in der Literatur kein eigentlicher Gichtkrankenpathognomonisch. In der Literatur ist in der Literatur kein eigentlicher Gichtkrankenpathognomonisch.

parate belegt. So müssen wir das Fehlen der klinischen Symptome einer Nierenerkrankung als Beweis hinnehmen, daß die gichtische Funktionsstörung in der ersten

Gicht!

Nieren

Eiweiß... beobachtet und Garrod²³² glaubt sogar aus dem Auftreten einer geringfügigen Albuminurie das Herannahen eines Anfalles voraussagen zu können. Zweifelloß besteht aber bei der

Zeit eine mit Ausnahme der Funktion die von einer vollständigen

ist. Erst in den späteren Stadien

wenn auch

der übrige... lang bestehender Gicht zur Autopsie so findet man eine Gefäßschumpfnere, das sich in nichts im makroskopischen Bild von der Granularatrophie (arteriosklerotische Schrumpfnere) unterscheidet. Ich habe wiederholt Kranke beobachtet, bei denen anamnestisch die ersten Gichtanfälle im 3. und 4. Lebensjahrzehnt auftraten, bei denen aber erst im 6. Lebensjahrzehnt die klinischen Symptome einer Nierenerkrankung und Blutdrucksteigerung festzustellen waren. Obgleich zugegeben werden muß, daß die ersten Anfänge einer Granularatrophie der klinischen Beobachtung entgehen, so kann man doch unmöglich annehmen,

seits beobachtet man aber, daß nach jahrzehntelang bestehender gichtischer Funktionsstörung allmählich die klinischen Erscheinungen einer Nierenerkrankung auftreten. Es entwickelt sich klinisch das Bild einer Schrumpfnere. Bei der Sektion findet sich eine Granularatrophie, die mikroskopisch als Gefäßschumpfnere imponiert. Wir sehen also, daß die gichtische Erkrankung nicht immer zu einer anatomisch sichtbaren Veränderung der Niere führen muß, daß aber bei lang bestehender gichtischer Funktionsstörung die Niere in ihrer Gesamtheit miterkrankt kann.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der sekundären Gicht (s. dieses Kapitel). Hier treten die Symptome der Gelenkgicht erst auf, nachdem schon lange Zeit lang die anatomisch sichtbare Nierenveränderung, das Nierenparenchym das primäre Leiden ist. Es kommt zu einer beträchtlichen Retention harnfäbiger Stoffe, von denen die Retention der Harnsäure die klinischen Erscheinungen der Gicht mit richtigen akuten Gelenkanfällen machen kann. Die schweren anatomischen Veränderungen der Niere sind hier das Primäre, die Retention von Harnsäure und die Gichtanfälle das Sekundäre. Aus diesem Grunde wurde für diese Form der Gicht die Bezeichnung sekundäre Gicht gewählt. Ebstein²³³ berichtet von Kranken, bei denen keine Gichtanfälle während des Lebens aufgetreten sind, und bei denen sich bei der Sektion schwerste Nierenveränderungen im Sinne einer Schrumpfnere mit

... und glaubt, daß diese Form der

ärmeren Bevölkerung vorherrschende Die „primäre Nierengicht“ Ebsteins ist zweifellos nichts anderes als das, was wir als „sekundäre Gicht“ bezeichnen. Es besteht eine Schrumpfniere, und als Folge der Schrumpfniere tritt Harnsäureretention ein, die zu derartigen Harnsäureablagerungen führt. Hierbei kann die Harnsäureablagerung in den schwer geschädigten, zum Teil nekrotischen Bezirken der Schrumpfniere erfolgen, ohne daß wesentliche Ablagerungen in den Gelenken zu finden sind. Über den Ort der Ablagerung der Uratkristalle in den Gichtnieren herrschte lange Zeit die Ansicht vor, daß diese sich nur in den Marklageln und speziell in dem Papillarteil befinden (Ghareot, Virchow, Ranvier, Lance-reaux²³²). Daraus wurde hervorgehen, daß wir es lediglich mit Uratablagerungen in den ableitenden Harnwegen zu tun hatten, die prinzipiell von der Steinbildung im Nierenbecken und im Ureter nicht verschieden waren. Garrod²³³ und nach ihm Dickinson²³² zeigten aber, daß die kristallisierten Ablagerungen der Harnsäure, die makroskopisch wie feine Kalkspritzer imponieren, sehr oft wahllos im entzündlich veränderten interstitiellen Gewebe der Nieren zu finden sind. Besonders Ebstein²¹² wies an der Hand von sehr schönen Präparaten nach, daß die Krystallablagerungen in der Niere sich meistens in Nekroscherden des Interstitiums befinden. Ebstein betonte, daß neben diesen interstitiellen Uratkongrementen auch im Papillarteil gleichartige Kongremente sich finden können. Die Beob-

s in den Sammel-
Die Ablagerung
ier Ansicht nach

dadurch entstanden, daß, wie bei anderen Tophis, auch in der Niere aus den mit Harnsäure überludenen Säften das harnsaure Natron sich an einem in seiner Vitalität geschwachten, eventuell bis zur Nekrose veränderten Gewebe auskristallisiert.

Bei der primären konstitutionellen Gicht ist die Uratablagerung in der Niere sehr selten. Wenn es nach jahrzehntelangem Bestehen der konstitutionellen Gicht zu einer Gefäßschrumpfniere kommt, so darf man aus dem Fehlen von Harnsäurekongrementen in den Nieren nicht schließen, daß die Ätiologie des

Die Tatsache, daß das harnsaure Natron sich vorzüglich im Knorpel und Sehngewebe niederschlägt, muß durch die besondere Natur dieses Gewebes bedingt sein. Von einer allgemeinen Neigung des menschlichen Gewebes, Harnsäure zu retinieren, kann nicht gesprochen werden, da ja tatsächlich die

Über den Mechanismus der Tophusbildung und die pathologische Anatomie des Tophus

besondere Uratolustee, und zwar nur dieser Gewebe verständlich machen würden. Zunächst ist die Frage zu erörtern, in welchem Teil des Knorpels finden wir die Uratablagerung?

An der Knorpeloberfläche sitzt ein weißer Überzug von Uratmassen, die man im mikroskopischen Schnitt sich in das Knorpelinnere fortsetzen sieht. Merkwürdigerweise ist unterhalb des gelenkwärts abgelagerten Krystallüberzuges

eine kleine Faserschicht die nahezu frei von Krystallnadeln ist um dann in eine Faserschicht überzugehen in der sich die Krystallnadeln ganz dicht absetzen



Abb 60 G lit nk mit w lden Massen on harn sauren Krystallen (Frosch tier)

In diesen obersten Schichten des Knorpels sind die Krystallnadeln am reichlichsten zu finden Sie strahlen entsprechend den Saftlucken wie fe ne Fontänen in die Umgebung aus Sehr selten reichen die Ablagerungen in die Tiefe und sind um die Knorpelzellen herum gruppiert Es kann auch zu Ablagerungen von Harnsaure in den subchondralen Markräumen kommen jedoch scheint es als ob gerade diese Tophi erst durch Zusammenschmelzen erweichter Knorpeltophi in die Tiefe vorgedrungen sind Es soll aber durchaus nicht bestritten werden daß auch Uratablagerungen autochthon in die Markräume erfolgen können Wenn man sich lediglich bildmäßig die

mikroskopischen Schnitte betrachtet so hat man den Eindruck daß entsprechend den Saftlucken im Knorpelgewebe der Ausfall der Krystalle erfolgt und daß



Abb 61 Mikroskopische Darstellung on harnsaurem Kalk an der Oberfläche des Knorpels (Frosch tier)

gerade an den Stellen die Krystalle am dichtesten gelagert sind wo die Textur des Knorpels am dickmaschigsten ist d h gelenkwärts Die alte Ansicht daß die Knorpelzellen der Ausgangspunkt der Uratkristallisation seien ist von Eb

stein²¹² bereits mit Recht abgelehnt worden. Es kann vielmehr als erwiesen betrachtet werden, daß die Ablagerung im Knorpel gerade an den faserdichtesten Stellen beobachtet wird. Wahrscheinlich spielen hier die örtlichen Zirkulationsverhältnisse eine gewisse Rolle. Die Strömung ist in diesen faserdichten Teilen sehr gering.

Nach Lichtwitz²¹³ lassen sich die allgemeinen Gesetze der Ablagerung schwerlöslicher Stoffe nach folgenden Gesichtspunkten zusammenfassen:

1. Der abzulagernde Stoff muß im Blut (kolloidgeschützt) oder in den umgebenden Räumen in einer konzentrierteren Lösung vorhanden sein als in einer wässrigen gesättigten (nicht kolloidgeschützten) Lösung. 2. Es muß für den abzulagernden Stoff die Möglichkeit der Diffusion in das Ablagerungs-
stigare Lösung-
eine besondere
tion) vorliegen

Der unter 1. gegebene Gesichtspunkt trifft für die Lösung des Natriumurates im Blute zu. Eine besondere physikalische Ursache außer der bereits erörterten Stromungsverlangsamung im Knorpel konnte bisher nicht nachgewiesen werden (Ulmagis²⁰⁷, Brugsch und Citron²⁰⁸, Gudzent²⁰⁹, Dohrn²¹¹).

Auch die Ansicht, daß der Knorpel an Na-Ionen reicher wäre als das Blut und dadurch die Löslichkeit des harnsauren Natrons verschlechtert wurde, ist nicht erwiesen, da es nicht feststeht, wie weit das Natrium im Knorpel ionisiert

der osteoiden Grundsubstanz oder das Verkalken verküster und nekrotischer Gewebe, die infolge ihrer geminderten oder geschwundenen Vitalität nicht den Grad von Kolloidschutz ausüben können, der zur Aufrechterhaltung übersättigter Lösungen notwendig ist.

Löbstein²¹² glaubte, daß der Entstehung des Tophus eine vollständige Nekrose des betreffenden Gewebes vorausgehe. Er konnte in ausgedehnten histologischen Untersuchungen feststellen, daß die Uratkristalle immer in nekrotischen Teilen abgelagert sind. Im Gegensatz zu Löbstein halten sehr viele Autoren die Nekrose für die Sekundäre und die Ablagerungen der Urate für das Primäre, da sich Uratkristalle von diesen Nekrosierenden bis ins Gewebe hinein erstrecken. Zweifellos sind beide Beobachtungen richtig. Lichtwitz²¹³ führt mit Recht an, daß bei einer Verarmung des Knorpels die Verarmung, die einen verminderten Kolloidschutz zur Folge hat, durchaus nicht den Grad der Nekrose zu erreichen braucht und daß diese nicht bis zur Nekrose führenden Veränderungen des Knorpelhistologisch nicht bis hinan! Die Ansicht von Lichtwitz, daß Gewebeverarmungen letzten Endes das Ausfallen der Urate bewirken, gibt also nicht bis zu dem Extrem Löbsteins, daß unbedingt eine Nekrose vorhanden sein muß, sondern, daß eine histologisch nicht sichtbare Verarmung der Vitalität des Gewebes schon genügt, um den Kolloidschutz übersättigter Lösungen anzuhaken.

Lichtwitz führt als Stütze seiner Auffassung des verminderten Kolloidschutzes im gichtischen Knorpel die Kristallform an, in dem das harnsaure Natron zur Ausflockung kommt an. Nach den Untersuchungen von Schade²¹⁴ fällt das Natriumurat bei neutraler Periktion aus einer kolloidgeschützten, übersättigten Lösung in Sphärotheten aus. In einer solchen Lösung tritt bei alkalischer Periktion ein Niederschlag von Nadeln von Natriumurat auf, wie wir sie eigentlich nur beim Ausfallen aus wässriger Lösung kennen. Der Niederschlag von Uratkristallen in einem Tophus gleicht also dem Niederschlag der Urate, wenn er in

geschützten wäßrigen Lösung in zu Buseheln angeordneten feinen Nadeln ausfallen wie es tatsächlich in den Tophis geschieht. Unklar bleibt allerdings noch warum von den in kolloidgeschützter übersättigter Lösung in den Geweben vorhandenen Substanzen am Knorpel nur die Urate ausfallen? Wenngle ich in den Tophis sich auch Kalksalze finden so erklärt diese geringe Menge das Vorherrschen der Urate nicht dadurch gleiches übersättigte Lösung Sehngewebe annehmen so bleibt doch die prinzipielle Grunfrage nach der

Flussigkeit in längeren Kontakt mit dem umgebenden Medium bringen dürfte Zusammenfassend läßt sich über die Pathologie der Tophusbildung sagen
daß
es
de
Ge

2 Die sekundäre Gicht

Die primäre Konstitutionelle Gicht ist wie wir im vorstehenden ausgeführt haben dadurch bedingt daß durch eine meist ererbte Veranlagung eine Funktionsstörung der Niere für die Harnsaureausscheidung besteht die sich in einer erhöhten Harnsaurekonzentration im Blut und einer erniedrigten Harnsaurekonzentration im Urin ausdrückt. Neben dieser konstitutionellen Schwäche der Harnsauresekretion sind in den ersten Stadien der Gicht sehr oft das ganze Leben hindurch die anderen funktionellen Leistungen der Niere ungestört. Ganz anders bei der sekundären Gicht.

Bei der sekundären Gicht entsteht die Gicht als Folge einer schweren anatomisch sichtbaren Nierenerkrankung bei welcher alle Funktionen der Niere durch einen entzündlichen oder toxischen Prozeß der mit der Gicht gar nicht zusammenhängt geschädigt sind. Das Primäre ist hier nicht die gichtische Erkrankung sondern die schwere meist schon im Schrumpfungsstadium befindliche Nierenerkrankung bei der alle Funktionen der Niere und auch die Harnsaureausscheidung mit geschädigt sind.

Merkwürdigerweise finden wir die Gicht nicht als ständigen Begleiter der Schrumpfniere obwohl bei allen chronischen Nierenleiden und Nierenschrumpfungen eine Erhöhung der Blutharnsaure festgestellt ist. In den meisten Fällen wird die Funktionsminderung der Niere durch eine starke Polyurie kompensiert und dadurch vielleicht das Ausfallen der Harnsaure in den Geweben vermieden. Norman Moore war der erste der darauf hinwies daß man sehr häufig bei Autopsien von Kranken mit Schrumpfniere Uratablagerung im Großzehengelenk findet ohne daß gichtische Erscheinungen bestanden haben. Ebenso findet man in den Schrumpfnieren selbst wie bereits in dem Abschnitt Niere und Gicht erwähnt wurde im interstitiellen Gewebe Uratleptos ohne daß in den Gelenken eine Gicht nachzuweisen wäre. Ebstein²¹² der als erster diese Fälle

beschrieb bezeichnet diesen Zustand als primäre Nierengicht. Zweifellos handelt es sich bei allen dieses Nierenleiden gehabt hab Bestandteile und so auch d

primäre Nierengicht nennt ist identisch mit der Form die wir als sekundäre Gicht bezeichnen. Diese Form der Gicht soll bei der ärmeren Bevölkerung vor herrschen während die primäre Konstitutionelle Gicht als die Gicht der Reichen anzusprechen sei. Diese Unterscheidung Fhateins ist in dieser Form nicht richtig wenigstens zugegeben werden muß daß gerade die sekundäre Gicht bei der ärmeren Bevölkerung vorherrscht. Dies wird verständlich wenn man über legt daß es gewisse exogene Nierenschädigungen sind die bei der ärmeren Be völkerung häufiger vorkommen. Hierher gehört die Schädigung durch Alkohol und Blei.

Alkohol

geführt die den ganzen gichtischen Komplex auf den Alkoholabusus zurück führen wollten. Diese Meinung ist sicher irrig obwohl der Alkohol einer der jungen exogenen Schäden ist welche die Harnsäureausscheidung beeinflussen. In den Bergen vor In Weinländern ist die Gicht sehr häufig. In der Rheinweinbaugegend ist sie sehr selten. Man glaubte daß

anfall und andererseits als Note die zu einer Granularatrophie führen und eine sekundäre Gicht als Folge haben kann. Leider sind bis heute keine Untersuchun gen gemacht die erklären konnten ob bei einer direkten Alkoholintoxikation die Harnsäureausscheidung leidet d. h. ob die prozentuale Konzentration im Urin zurückgeht. Eine Wirkung des Alkohols auf den Purinstoffwechsel kann nach unserer heutigen Meinung nicht auf einer Lahmung eines fermentativen Vorganges des intermediären Purinstoffwechsels sondern lediglich in einer durch den Alkohol verursachten Minderung der sekretorischen Leistung der Niere für die Harnsäureausscheidung beruhen.

Der Zusammenhang von Blei und Arthritis urica wurde schon im 18. Jahr hundert erkannt als nachgewiesen werden konnte daß die Gicht von Devon i Blei verursacht wurde (Mun Zeit ist besonders in England und Blei hingewiesen worden unter seinen 51 Gichtkranken

16 Maler und Bleiarbeiter waren. Ein ähnliches Prozentverhältnis wurde von einer Anzahl englischer Autoren (Duckworth²²²) angegeben und wiederholt auf den Zusammenhang der Bleikrankheit mit der Gicht hingewiesen. Obgleich i Blei in Deutschland der Bedeutung der Bleiintoxikation für die Gicht auf

einer übersättigten nicht kol-
also der Kolloidschutz durch
fallen so wird aus den Salter

g

f

v

h

m

c

c

l

Sehnengewebe annehmen so bleibt doch die prinzipielle Grundfrage nach der Ursache dieser vitalen Veränderung des Knorpelgewebes offen. Man möchte geneigt sein die mit harnsaurem Natron übersättigte gichtische Gewebsflüssigkeit selbst als knorpelschädigendes Agens anzunehmen. Es ist aber für eine solche Auffassung bisher kein Anhaltspunkt vorhanden, wenigstens auch die besonders die mit Harnsaure übersättigte ebenen Medium bringen dürfte ologie der Tophusbildung sagen

daß die in ihrer Textur dichtesten Knorpelteile am bevorzugtesten sind und daß es wahrscheinlich ist daß der Ablagerung der Urate eine Minderung der Vitalität des Gewebes vorausgeht und damit eine Veränderung des Kolloidschutzes des Gewebes in dem die Ablagerung erfolgt zur Folge haben dürfte

2 Die sekundäre Gicht

Die primäre konstitutionelle Gicht ist wie wir im vorstehenden ausgeführt haben dadurch bedingt daß durch eine meist ererbte Veranlagung eine Funktionsstörung der Niere für die Harnsaureausscheidung besteht die sich in einer erhöhten Harnsäurekonzentration im Blut und einer erniedrigten Harnsäurekonzentration im Urin ausdrückt. Neben dieser konstitutionellen Schwäche der Harnsauresekretion sind in den ersten Stadien der Gicht sehr oft das ganze Leben hindurch die anderen funktionellen Leistungen der Niere ungestört. Ganz anders bei der sekundären Gicht.

Bei der sekundären Gicht entsteht die Gicht als Folge einer schweren anatomisch sichtbaren Nierenerkrankung bei welcher alle Funktionen der Niere durch einen entzündlichen oder toxischen Prozeß, der mit der Gicht gar nicht zusammenhangt geschädigt sind. Das Primäre ist hier nicht die gichtische Erkrankung sondern die schwere meist schon im Schrumpfungsstadium befindliche Nierenerkrankung bei der alle Funktionen der Niere und auch die Harnsaureausscheidung mit geschädigt sind.

Merkwürdigerweise finden wir die Gicht nicht als standigen Begleiter der Schrumpfnieren obwohl bei allen chronischen Nierenleiden und Nierenschrumpfungen eine Erhöhung der Blutharnsaure festzustellen ist. In den meisten Fällen wird die Funktionsminderung der Niere durch eine starke Polyurie kompensiert und dadurch vielleicht das Ausfallen der Harnsaure in den Geweben vermieden. Norman Moore war der erste der darauf hinwies daß man sehr häufig bei Autopsien von Kranken mit Schrumpfnieren Uratablagerung im Großzehengelenk findet ohne daß gichtische Erscheinungen bestanden haben. Ebenso findet man in den Schrumpfnieren selbst wie bereits in dem Abschnitt Niere und Gicht erwähnt wurde im interstitiellen Gewebe Uratdepots ohne daß in den Gelenken eine Gicht nachzuweisen wäre. Ebstein²¹² derauf erster diese Fälle

beschrieb, bezeichnet diesen Zustand als „primäre Nierengicht“. Zweifellos handelt es sich bei allen diesen Patienten um Kranke, die lange Zeit ein chronisches Nierenleiden gehabt haben und bei denen es zur Retention aller harnfähigen Bestandteile und so auch der Harnsaure gekommen ist. Das was Ebstein „primäre Nierengicht“ nennt, ist identisch mit der Form, die wir als sekundäre

und Blei

Die Bedeutung des Alkohols für das Zustandekommen der Gicht ist seit Alkohol alters her Gegenstand lebhafter Diskussion. Es kann aber keinem Zweifel unterliegen, daß alkoholische Exzesse dem akuten Gichtanfall sowohl bei der primären wie auch sekundären Gicht Vorschub leisten. Es hat auch nicht an Autoren gefehlt, die den ganzen gichtischen Komplex auf den Alkoholabusus zurückführen wollten. Diese Meinung ist sicher irrig, obwohl der Alkohol einer der

Heute wissen wir, daß wir bei chronischem Alkoholmißbrauch sehr häufig Gefäßschrumpfnieren (arteriosklerotische Schrumpfnieren) finden, und daß bei dieser Form der Nierenerkrankung als sekundäre Folge Gicht auftreten kann. Wir müssen demnach den Alkohol im Hinblick auf das gichtische Syndrom nach zwei Seiten werten. Einerseits als auslösendes Moment für den akuten Gichtanfall und andererseits als Noxe, die zu einer Granularatrophie führen und eine

Leider sind bis heute keine Untersuchungen über die Bedeutung des Alkohols für die Gicht durchgeführt worden, ob bei einer direkten Alkoholintoxikation und ob die prozentuale Konzentration im Urin zurückgeht. Eine Wirkung des Alkohols auf den Purinstoffwechsel kann nach unserer heutigen Meinung nicht auf einer Lähmung eines fermentativen Vorganges des intermediären Purinstoffwechsels, sondern lediglich in einer

hundert erkannt, als nachgewiesen werden konnte, daß die „Kolik von Devonshire“, die meistens von Gicht gefolgt war, durch Blei verursacht wurde (Musgrave²³², Sir George Baker²³³). Seit dieser Zeit ist besonders in England immer wieder auf den Zusammenhang von Gicht und Blei hingewiesen worden. Besonders Garrod²³² der Ältere gibt an, daß unter seinen 51 Gichtkranken 16 Maler und Bleiarbeiter waren. Ein ähnliches Prozentverhältnis wurde von einer Anzahl englischer Autoren (Duckworth²³²) angegeben und wiederholt auf den Zusammenhang der Bleikrankheit mit der Gicht hingewiesen. Obgleich Ebstein in Deutschland der Bedeutung der Bleiintoxikation für die Gicht auf

Blei

Grund der Berichte des Knappschaftsarztes Dr Jacob Über die Gicht bei den Bleiarbeitern im Oberharz skeptisch gegenübersteht konnte Luthje²³² auf Grund der gleichen Zahlen zeigen daß doch von den 800 Huttenarbeitern im Verlaufe von acht Jahren nicht weniger als 103 an Gicht behandelt wurden Gegenüber

Angaben machen Auf Grund dieser Widersprüche wurde in Erwägung gezogen ob das Blei allein das auslösende Moment für das Zustandekommen der Gicht nach Bleiintoxikation sei oder ob es noch einer anderen gleichzeitigen Schädigung bedürfe um nach einer chronischen Bleivergiftung das gichtische Syndrom zu erzeugen Minkowski²³³ glaubt auf Grund seiner reichen Erfahrungen einen direkten Zusammenhang von Blei und Gicht annehmen zu können Er sagt

Es liegen hier die Verhältnisse wahrscheinlich ähnlich wie wir es für die Alkoholwirkung angenommen haben d h das Blei vermag offenbar diejenigen Gewebelemente zu schädigen deren Funktion gestört sein muß wenn die Gicht entstehen soll aber die Leistungsfähigkeit jener Gewebelemente kann in der Regel erst dann zutage treten wenn ihre Funktion in höherem Grade in Anspruch genommen wird

Dieser Ansicht Minkowskis möchte ich mich in vollem Maße anschließen Das Blei schädigt in erster Linie diejenigen Elemente der Niere welche mit der Harnsaureausscheidung etwas zu tun haben Die Schädigung ist aber keine elektive Es erkrankt vielmehr nach einer schweren Bleiintoxikation der gesamte sekretorische Apparat der Niere Zu einer Gicht kommt es aber nur dann wenn gleichzeitig durch übermäßige Zufuhr purinhaltiger Nahrung das Ausscheidungsvermögen zu stark belastet wird so mag es auch erklärlich sein daß bei einem Teil der Bleiarbeiter im Süden Englands wo sehr viel Fleisch gegessen wird die Gicht häufiger ist als im Norden

Blei führe direkt Natrium in das Gewebe herbei wodurch erst sekundär das saure Natrium eingelagert wurde Diese Auffassung glaubte Luthje durch einen negativen Befund der Harnsaureretention bei Hunden die mit Blei chronisch vergiftet wurden schließen zu dürfen Der Hund ist aber nicht das geeignete Vergleichstier für den Purinstoffwechsel da beim Hund die Harnsaure nicht als Stoffwechselendprodukt des Purinstoffwechsels anzusehen ist Es wird wohl heute allgemein

Ausscheidung

Retention aller

kommt Bei überreicher Purinzufuhr kommt es dann infolge der durch eine organische Nierenerkrankung verursachten Störung der Harnsaureausscheidung zu einer Gicht (sekundäre Gicht) In noch viel größerem Maße als bei der primären konstitutionellen Gicht spielt bei der sekundären Gicht die Belastung der Harnsaureausscheidung mit purinhaltigem Material für das Zustandekommen des Gichtsyndroms eine bemerkenswerte Rolle

Die kleine rote Schrumpfmilch galt für die Gicht als so charakteristisch daß sich die von Todd²³² eingeführte Bezeichnung Gichtmilch gleich Granular atrophie lange Zeit eingebürgert hat Heute unterscheiden wir etiologisch zwischen der arteriosklerotischen Schrumpfmilch d h der Gefäßschrumpfmilch und der Gichtschrumpfmilch Wir können dies nicht auf Grund des histologischen Bildes da tatsächlich im Mikroskop die Gefäßschrumpfmilch die Gicht

schrumpfniere und sogar die entzündliche sekundäre Schrumpfniere sich in ihren

niere durch noch u
man (Virchow²²²

Uratablagerung in der Niere im Endstadium der primären konstitutionellen Gicht ist die Folge der Ausscheidungsstörung, nicht aber die Ursache der Schrumpfung. Was für die primäre konstitutionelle Gicht gilt, ist noch in besonderem

harnfähigen Stoffe. Es kommt zu einer Retention aller Stoffwechsel-schlacken und darunter auch zur Retention von Harnsäure, wodurch das gichtische Syndrom ausgelöst werden kann. Merkwürdig ist allerdings, daß bei der Häufigkeit der Gefäßschrumpfniere und der damit verbundenen Harnsäureretention die Gicht als sekundäres Symptom nur relativ selten zustande kommt. Ord und Greenfield²²³ fanden bei 96 Fällen nur 18mal Uratablagerungen in den Gelenken, Norman Moore konnte unter 55 Fällen von chronischer interstitieller Nephritis 27mal, das ist in 50% der Fälle, Urate in den Gelenken finden. Besonders hervorzuheben sind die Untersuchungen von Luff²²⁴, der in 77 Fällen von Granulärniere 41mal Uratablagerungen in den Gelenken fand und feststellte, daß von diesen Kranken 31 niemals Erscheinungen von Gicht während des Lebens gezeigt haben. Nur in einer Minderzahl dieser Fälle von Nieren-

von der die Uratablagerungen in der Niere die Folge, aber niemals die Ursache des gichtischen Syndroms sind. Ebstein²²⁵ fand bei einer Reihe von

Ebstein, primäre Nierengicht nennt, ist der häufige Befund bei „sekundärer Gicht“. Uratablagerung in einer primären genuine Gefäßschrumpfniere ohne

nur die entzündliche Schrumpfniere. Auch hier kommt es durch eine schwere anatomisch sichtbare Erkrankung der Niere zur Retention von Harnsäure, und damit ist die Gelegenheit für die Entstehung des gichtischen Syndroms gegeben. Eine Erklärung warum bei Kranken mit genuiner und entzündlicher Schrumpfniere trotz der ständig nachzuweisenden Harnsäureretention das gichtische Syndrom nur in einem mäßigen Prozentsatz intra vitam festzustellen ist, entzieht sich bisher unserer Kenntnis. Es ist nur ein neuerlicher Hinweis,

daß zum Zustandekommen des Gichtanfalles, zum Ausfallen des harnsauren Natriums noch ein weiteres, bisher ungeklärtes Moment hinzukommen muß.

Die Klinik der sekundären Gicht unterscheidet sich dadurch besonders von der primären Gicht, daß im Vordergrund des Krankheitsbildes die schwere Nierenerkrankung steht. Es ist hier nicht der Platz, auf die Symptomatologie des chronischen Nierenleids und der Nierenschrumpfung einzugehen. Es dürfte aber selbstverständlich erscheinen, daß bei der Schwere dieses Symptombildes die hinzutretende gichtische Gelenkerkrankung nur eine sekundäre Rolle spielt. Kommt es bei einem chronischen Nierenleiden zur Manifestation eines Gichtanfalles, so verläuft dieser Anfall sowohl in seinen sichtbaren Erscheinungen als auch in der für den Gichtanfall charakteristischen vorausgehenden Depression und nachfolgendem Anstieg der Harnsäureausscheidung in gleicher Weise.

Man unterscheidet oft zwischen magerer und fetter Gicht. Es wurde früher bereits ausgeführt, daß ein stichhaltiges Kriterium zur Unterscheidung dieser beiden Formen nicht gegeben erscheint, es sei aber hier bemerkt, daß bei der Gichtkranken, welche ihre Anfälle als Folgeerscheinung einer schweren Nieren-

erkrankung bekamen und nach unserer Auffassung also an einer sekundären Gicht litten, in der Regel abgemagerte Individuen waren.

Für die Röntgendiagnose²³⁷ der Gicht sind zwei Fragen zu berücksichtigen:

1. Machen Ablagerungen von harnsaurem Natrium charakteristische Veränderungen im Röntgenbild des Skelets? d. h. gibt der Knochentophus röntgenologisch ein charakteristisches Bild?

2. Können durch harnsaures Natrium Veränderungen

am Knochensystem hervorgerufen werden, die sich von Veränderungen nichtgichtischer und entzündlicher Natur unterscheiden?

Zur ersten Frage ist zu sagen, daß harnsaures Natrium für die Röntgenstrahlen durchlässig ist und keinen Schatten gibt. Die Ablagerung von harnsaurem Natrium im Knochen wird erst röntgenologisch erkennbar, wenn die einschmelzenden Prozesse am Knochen, die dem Ausfallen von harnsaurem Natrium an den Gelenkflächen und in der Knochensubstanz folgen, Rarefaktion der Knochensubstanz bedingen und dadurch als blasige oder cystische Aufhellungen sichtbar werden.

Der Knochentophus imponiert im Röntgenbild als diffuse Aufhellung in der Knochensubstanz, die sehr oft den ganzen Knochen durchsetzt und Kontinuitätsstrennungen des Knochens verursacht. Neben diesen großen Aufhellungen findet man auch multiple, kleinere, cystische Aufhellungen, die den Knochen durchsetzen und sich mitunter mit einer kalkreicheren Schicht gegen den übrigen Knochen abgrenzen. Die Hypercalcination um den Knochentophus herum ist durchaus nicht immer vorhanden. Sehr oft geht die durch den Knochentophus verursachte Einschmelzung diffus in normalen Knochen über. Die Knochentophi durchsetzen die Markräume bis an die Knochenoberfläche. Sie sind aber auch mitunter direkt unterhalb der Knochenoberfläche feststellbar und führen zu



Abb. 62. Arthritis urica. Gicht Hände von Patientin M. E. (Krankengeschichte und Tabelle S. 209.)

bläulichen Auftreibungen an den Phalangealköpfen. Auch am Gelenkknorpel und im periartikulären Gewebe kommt es zu schweren Destruktionen und zu entzünd



Abb. 63. Arthritis urica. Multiple Gichttophi der Hände. Gicht Hände des Patienten Br.
 (Krankengesch. Nr. 212)

lichen Veränderungen. Die von Huber²³⁸ zuerst beschriebenen Gichtcysten können unter Umständen sehr schwer von anderen cystischen Decalcinationen des Knochens auseinandergehalten werden. Von anderen cystischen Bildungen



Abb. 64. Arthritis urica. Röntgenbild der in Abb. 63 abgebildeten
 Gicht Hände des Patienten Br.

des Knochens, die differentialdiagnostisch heranzuziehen sind, sind in erster Linie die multiplen Myelome und die bei Ostitis fibrosa, bei dem Recklinghausenschen Typ der Pagetschen Krankheit vorkommenden Cysten zu nennen. Auch parasitäre Cysten und Cystenbildung bei Arthritis deformans können

mit gichtischen Cysten verwechselt werden. Die gichtischen Cysten und die durch Ablagerung von harnsaurem Natrium hervorgerufenen Knochenrarefaktionen



Abb. 64. Arthritis urica. Röntgenbild der Gichtfüße des Patienten Br.

tionen sind nur dann für die Diagnose Gicht eindeutig zu verwerten, wenn gleichzeitig auch die klinischen Symptome für die Diagnose einer Arthritis urica sprechen. Es ist hervorzuheben, daß die Knochentophi im Röntgenbild erst



Abb. 65. Arthritis urica. Röntgenbild der Gichthande mit in kleinen Knochentophi. Proximaler entzündliche und destruktive entzündliche Prozesse der Knochen.

bei einem ziemlich fortgeschrittenen Stadium der Gicht in Erscheinung treten. Eine Frühdiagnose kann man aus einem Knochentophus nicht stellen. Besonders hüten soll man sich isoliert auftretende Knochenzysten wie sie häufig

einen vereinzelt auftretenden Knochenpseudotumor nichtgichtischer Natur

Zur zweiten Frage: „Wie ist die Lage der Gelenkflächen?“
weder am
kann, die
konnte Alpan Kohler⁴⁹ beschreibt an den Gelenkflächen der Metacarpen und

Fingergheder sowie an den entsprechenden Teilen der FuÙe kleine Eindellungen, die halb- bis dreiviertelkreisförmig werden können und eine Eigentümlichkeit des Gichtgelenkes sein sollen (s. Pfeile in nebenstehender Textabbildung). Als



Alb 67

Pseudotrophus an der Endplattung des Daumens bei *Polyarthritide chronica* (als Gicht und Rheuma) (tintus 10.5 Abb 14 S. 25)



Spektralkontur
eines Fingers



Abh. 62

*Kiefergelenk eines
Miacacanthus I samt
Handwurteilknochen



**Skelettkontur
einer Leibeslinie**

(Aus 4 Kohlen Grenzen des Normalen und Anfänge des Pathologischen im Röntgenbilde 1903)

Grundlage dieser Veränderungen werden subperiostale Tophusbildungen angesprochen. Es muß zugegeben werden, daß man bei der Gicht manchmal diese hochformigen, lateralen, ... Wir kennen die gleichen An-

Wir können die gleichen Aus-
sagen häufig bei nichtgerichtlichen,
im Röntgenbild zu sehen be-

Sporn und Exostosenbildung und für alle proliferativen Prozesse die vom

daß es bei der gerichtlichen

treffend. Handelt es sich bei der gichtischen Veränderung um eine Tophusbildung, dann herrscht allerdings die destruktive Reaktion, die Decalcination, vor. Bewirkt das harnsaure Natron am Knochen aber lediglich eine

ist, Tophusbildung und für die Gicht uncharakteristische proliferative Spornbildung und knocherne Ankylosierung an einer Extremität gleichzeitig vorhanden. Röntgenologisch läßt sich eine Differentialdiagnose der Arthritis urica von anderen chronisch entzündlichen deformierenden Prozessen nur dann durchführen, wenn sich charakteristische Tophusbildungen zeigen. Alle übrigen destruktiven und proliferativen Prozesse sind nicht charakteristisch für die Gicht und können auch bei jeder anderen chronisch entzündlichen Gelenkerkrankung im Röntgenbild beobachtet werden.

Die Therapie der Gicht.

Ernährungs- therapie

Aus der von uns entwickelten Vorstellung über das krankhafte Geschehen bei der Gicht ist es selbstverständlich, daß für das Zustandekommen der Krankheit nicht nur die endogene Konstitution, d. h. das Unvermögen, die Harnsäure in hoher Konzentration auszuschcheiden, sondern auch das exogene Moment die vermehrte Zufuhr von Harnsäurebildnern, verantwortlich zu machen ist.

Hier sollen zunächst die Maßnahmen besprochen werden, welche durch eine diätetische Verordnung die Harnsäurebildner aus der Nahrung möglichst fern halten. So überflüssig es nach der theoretischen Einleitung, in der die Frage der Harnsäurebildung aus ihren Vorstufen eingehend behandelt wurde, erscheinen mochte nochmals auf den Mechanismus der Harnsäurebildung zurückzukommen, sei doch hier abermals hervorgehoben, daß Eiweißzufuhr und Harnsäureausfuhr in keinem Zusammenhang stehen, daß das Eiweiß selbst keine Vorstufen der Harnsäure enthält, und daß eiweißhaltige Nahrung nur dann zum Harnsäurebildner werden kann, wenn sie in der Form von geformten Zellen sei es pflanzlicher oder tierischer Herkunft, gereicht wird. Nur der in der geformten Zelle vorhandene Kern enthält Purinstoffe und damit Harnsäurebildner. Wenn in sehr vielen Lehrbüchern noch heute auf die besondere Unzuträglichkeit der Eiweißnahrung hingewiesen wird, so ist dies im Sinne der neueren Stoffwechselforschung dahin einzuschränken, daß es nicht das Eiweiß ist, welches zur Harnsäuremehrbildung Anlaß gibt, sondern die in dem geformten Eiweiß enthaltenen Kernsubstanzen. Je kernreicher eine Eiweißnahrung ist, desto mehr wird sie die Harnsäureausscheidung belasten. Den Gehalt an Harnsäurebildnern (Purinkörper) gibt folgende Tabelle wieder, die aus Untersuchungen an der 2 Medizinischen Klinik in München (Friedrich von Müller) gewonnen wurde.

Gehalt einiger Nahrungsmittel an Harnsäurebildnern (Purinkörpern)

Kalbsbries	1,27 %	Schweinefleisch	0,146 %
Rindsleber	0,3 %	Rindfleisch	0,15 %
Huhn	0,185 %	Bouillon	0,03 %
Kalbfleisch	0,16 %	Fleischextrakt	2—5 %
Fische			
Olssardinen	0,35 %	Lachs	0,14 %
Karpfen	0,18 %	Kabeljau	0,07 %
Gemüse			
Spinat	0,08 %	Erbsen	0,047 %
Bohnen	0,08 %	Hafermehl	0,064 %
Linsen	0,075 %	Schwarzbrot	0,04 %

Arm an Harnsäurebildnern sind			
Kartoffeln	0 006 %	Salat	} 0 0 %
Hühnerrei	0 0 %	Gurken	
Grieß		Weißkraut	
Reis		Mohrruben	
Weißbrot		Obst	
Verschiedene Käse	0 0—0 01 %		
Getranke			
Lagerbier	0 016 %	Bordeaux	0 0 %

Eine weitere Tabelle von Th von Fellenberg¹⁶⁶ sei ebenfalls angeführt. Es sei besonders auf den relativ hohen Puringehalt der Hulsenfruchte hin gewiesen.

Puringehalt pflanzlicher Produkte in Prozentgehalt von frischer Substanz (Th von Fellenberg¹⁶⁶)

Weißmehl	0 014	Linsen	0 150
Ganzer Weizen	0 064	Hulsen	} Erbsen gelbe 0 096 Erbsen schwarze 0 133 Bohnen weiße 0 003
Weizenkleie	0 084	fruchte	
Grunkern	0 076		
Roggen	0 057	Walnusse	0 018
Gerste	0 056	Haselnusse	0 021
Haferflocken	0 064	Mandeln	0 010
Maiskorn	0 037	Eierschwamm	0 030
Geschälter Reis	0 039	Pfifferbng	0 014
Reiskleie	0 104	Kartoffeln	0 01
Kastanien	0 035	Topinambur	0 018
Gelbe Rüben	0 017	Tomaten	0 009
Kohlrabi	0 01	Aubergine	0 011
Rettiche Radieschen	0 01	Schnittbohnen	0 039
Schwarzwurzel	0 004	Blumenkohl	0 036—0 048
Zwiebel	0 003	Rosenkohl	0 040
Knoblauch	0 018	Grünkohl	0 029
Lauch	0 076	Weißkraut	0 011
Schnittlauch	0 01	Rotkraut	0 018
Gurken	0 007	Spinat	0 035—0 066
Kurbis	0 006	Kopfsalat	0 031

von
ferne

den Genuß von Bries oder Leber einen Anfall eintreten. Jede Gichtdiät muß das dauernde Verbot des Genusses innerer Organe gleichviel welcher Zubereitung als Grundlinie festhalten.

In dem Puringehalt von Fleisch, ob rotes Fleisch oder sog. weißes Fleisch (Kalbfleisch, Hühnerfleisch) besteht kein wesentlicher Unterschied. Es ist aber zu bedenken, daß die Fleischarten, welche gemeinhin als leicht verdaulich gelten, da sie von jungen Tieren stammen, Kalbfleisch, Hühnerfleisch durch ihren relativen Kernreichtum gegenüber dem Fleisch älterer Tiere bei der Gichtdiät keinen Vorzug haben. Je weniger Fleisch genossen wird, um so besser ist es für die Belastung der Harnsäureausscheidung. In ganz schweren Fällen ist der Fleischgenuß vollständig einzuschränken. Bei leichten Fällen wird man

2—3 Fleischmahlzeiten in der Woche nicht über 150 g Rohgewicht pro Zeit ohne Gefahr einschalten können. Man muß hier beim Verbot des Fleisches streng individualisieren. Dem einen fällt es leicht sein Regime auf eine vegetarische Diät umzustellen, dem anderen ist das Entsagen von Fleisch die größte Entbehrung. Solchen Patienten soll man ruhig mehrere Fleischmahlzeiten gekochtem Rindfleisch gewahren, ehe man Gefahr läuft, daß sie die Vorsicht nicht halten. Die Überzeugung, daß Arzt und Patient sich gegenseitig unterstützen, ist Voraussetzung für jede diätetische Therapie. Der Genuß von Fischen ist dem von Rindfleisch hinsichtlich seines Puringehaltes gleichzusetzen. Gekochtes Fleisch enthält weniger Purine als gebratenes Fleisch, da in der Purine durch das Kochen ausgezogen wird und in der Fleischbrühe in Lösung geht. Fleischbrühe enthält aus diesem Grund nicht unwesentliche Mengen Harnsäurebildnern. Den eindeutigsten Beweis für den Erfolg einer fleischarmen Kost beim Gichtkranken lieferte das große Massenexperiment des Krieges, den fleischarmen Hungerjahren der Krieg- und Nachkriegszeit, deren furchtbares Ergebnis uns nur allzu rasch aus dem Gedächtnis schwand, ist die Tatsache, aus den Krankensälen der allgemeinen Krankenanstalten verschwunden waren. Auch die Prasser und Säufer wurden auf ein Mindestmaß zurückgeführt. Ihre Gichtanfälle traten nicht mehr auf. Mit der Rückkehr zur fleischreichen Lebensweise, besonders bei uns in Bayern, ist die Gicht wieder in Frische zurückgetreten. Die Einhaltung eines fleischarmen und sogar fleischoffenen Regimes kann erst dann von Erfolg sein, wenn dieses Regime Monate, ja jahrelang eingehalten wird. Nur auf diese Weise ist es dem Körper möglich, sich seiner übermäßig angesammelten Harnsäure zu entledigen.

Es ist nicht gleichgültig, zu welcher Tageszeit die Fleischmahlzeit in das Gichtregime eingesetzt wird. Hirschstein¹⁴ konnte zeigen, daß die starke Harnsäureausscheidung sich in den frühen Tagesstunden vollzieht, während nachts die Harnsäureausscheidung gleichsam eine physiologische Verminderung erfährt. So ist es auch zu erklären, daß der Gichtanfall meistens nach einem Exzeß in der Abendmahlzeit nach einem frohlichen Trinkgelage, das bis in die Morgenstunden hinein dauerte, auftritt. Die Fleischmahlzeit ist deshalb wie sie zwei bis dreimal die Woche einem Gichtkranken zugestanden wird, ein Frühstück oder zum Mittagessen zu verabreichen.

Nach den oben angeführten Tabellen erscheint es unbedenklich, einem Gichtkranken purinarmes Eiweiß in Gestalt von Milch, Eier, Käse zu reichen. Diese Nahrungsmittel zeigen, daß auch von Harnsäure Stoffe, die Sekretprodukte des Darmes und die damit verbundene endogene Purinausscheidung (Pankreassekret) bezogen. Es wurde hierfür der Name Reizharnsäure geprägt. Ausdruck der neuerdings von Brugsch und seinen Schülern auf die Beachtung Anwendung fand, daß bei parenteraler Zufuhr von Harnsäurebildnern unter Umständen mehr Harnsäure ausgeschieden als eingeführt wurde.

Reizharnsäure älterer und neuerer Deutung dürfte wohl durch eine verstärkte Ausscheidung von Harnsäure in den Harn, dem Reizharnsäure durch die Harnsäure zu deuten sein, dazu mag es in gewissem Umfange eine endogene Harnsäureproduktion aus Sekreten kommen.

Jedenfalls ist der Genuß von purinarmem Eiweiß wie Milch und Kase dem Gichtkranken in vollem Maße zu erlauben.

Wir sehen nicht allzu selten, daß nach laugen Perioden purinfreier d. h. purinarmer Ernährung die Fähigkeit des Organismus für die Harnsaurekonzentration im Urin sich erholt. Von den verschiedenen Untersuchern zuerst von Noorden und Schliep²²⁸ wurde vorgeschlagen ähnlich wie bei der Zucker toleranz durch Zulage von Harnsaurebildnern die Fähigkeit des Organismus die Harnsaure auszuschcheiden in Intervallen zu bestimmen und sich dadurch

der Organismus nach lang dauernder Purinenthaltung für kurze Zeit die Harnsaure wieder im Urin konzentrieren kann, daß aber diese Fähigkeit nach langer dauernder Belastung zurückgeht und zur Retention führt. Es kann aber auch das Gegenteil der Fall sein. Ein gesunder Organismus kann durch lang dauernde Perioden purinfreier Ernährung seine ganze Harnsaure aus den Geweben ausschwemmen und bei einer neuerlichen kurzen Belastung die zur Belastungsprobe zugeführten Purine in seinen purinverarmten Geweben retinieren und dadurch eine Insuffizienz der Gründe ist die Belastungsprobe zur Erkennung des Harnsaur

Relation Blutharnsaure zu Urinharnsaurekonzentration ist gerade bei lang dauernden Perioden purinarmer Ernährung ein besseres Kriterium.

Fette und Kohlenhydrate kommen nach unseren heutigen Kenntnissen wegen ihrer chemischen Konstitution als Urinbildner nicht in Frage. Damit wurde sich erübrigen auf ihre Verwendung bei der Gichtdiät näher einzugehen, wenn nicht ältere Angaben vorlagen, die sowohl von Fetten (Cantani²²²) wie auch von Kohlenhydraten (Cantani, Pfeiffer, Fbstein²²³) streng abraten zu müssen vermeinen. Diese Angaben der älteren Autoren beruhen auf einem irrtümlichen Voraussetzung: Kohlenhydrate und Fette verbrennen im intermediären Stoffwechsel zu Kohlensäure und Wasser, sie sind also eine schlackenlose Kost, welche das Ausscheidungsorgan weder mit Harnsaure noch anderen Stoffwechselprodukten belastet. Theoretisch könnte man willkürlich große Mengen dieser Nährstoffe einem Gichtkranken geben, ohne den Gichtkranken zu gefährden. Man muß immer als ersten Grundsatz jeder diätetischen Therapie der Gicht festhalten, daß man sowohl bei mageren wie auch fetten Gichtkranken nicht unter den Bedarf ernähren soll. Dies gilt ganz besonders noch, wenn der Patient mit Diabetes oder Fettleibigkeit kompliziert ist. Bei diabetischen Gichtkranken soll die Kost aus wenig Eiweiß (Milch, Eier, Kase) und aus reichlich Fett bestehen. Eiweiß nicht mehr als 1—1,5 g pro Kilogramm Körpergewicht. Im wesentlichen soll der Calorienbedarf bei den diabetischen Gichtkranken mit Fett in Gestalt von Butter und Gemüse sowie Speck abgedeckt sein. Bei

Fette und Kohlenhydrate

Schwere der Erkrankung wie oben auseinander gesetzt, zwei bis drei Fleisch die Woche geben.

Fruchte sind für den Gichtkranken in jeder Form erlaubt. Es ist nicht daß die Pflanzenensäure zu kohlensäuren Alkalien verbrennen und

Harnsaureausschwemmung erleichtere, ist nicht richtig. Die auf dieser Voraussetzung beruhenden Fruchtkuren von denen besonders die Citronenkur (10 bis 14 Citronen im Tag) sich bis in die neuere Zeit einer gewissen Beliebtheit erfreute (Klemperer²³²), sind ohne Einfluß auf die Harnsaureausscheidung und damit auf das gichtische Syndrom dem zur Verdauungsstörung reiten. Gegen eine vernünftigen Gichtkranken nichts einzuwenden.

Kaffee und Tee

In sehr vielen Lehrbüchern findet man Kaffee und Tee in der Diätetik des Gichtkranken verpönt. Meiner Ansicht nach zu Unrecht. Schittenhelm²⁷⁷ und Kotake¹⁷⁸ haben zwar durch Organversuche nachweisen können, daß die Methylpurine Coffein, Theobromin teilweise entmethyliert werden. Es ist aber sehr zweifelhaft, ob die Entmethylierung bis zum Xanthin führt oder bei den Monomethylpurinen stehenbleibt. Sollten wirklich kleinste Mengen bis zum Xanthin entmethyliert werden, was durchaus nicht bewiesen ist, so würde die Harnsaureausscheidung dadurch nicht in bemerkenswerter Weise beansprucht werden. Die vielfach beobachtete Harnsauremehrausscheidung nach Coffein und Teegenuß beruht auf der diuretischen Wirkung der Tri- und Dimethylxanthine. Eine derartige diuretische Wirkung erscheint mir eher die Gicht günstig als ungünstig zu beeinflussen. Aus diesen Gründen möchte ich Kaffee und Tee dem Gichtkranken nicht vorenthalten.

Getränke

Das beste Getränk für den Gichtkranken ist Wasser. Zusatz von alkalischen Salzen. Gute reichlicher Menge getrunken erleichtern die Spültherapie in mäßigen Grenzen wird immer guten Erfolg haben. Allerdings darf man dies nicht übertreiben und Wasserkuren bis zu 10 l, wie dies Cadet de Vaux²³² getan hat, nicht empfehlen. Eine Flüssigkeitsmenge von 2 hochstens 2 1/2 l Leitungswasser oder Tee im Tag sollen nie überschritten werden. Auf den Gebrauch von Mineralwässern soll bei der medikamentösen Therapie naher eingegangen werden. Es sei aber schon hier festgehalten, daß Leitungswasser oder Wildwasser wegen ihrer Salzarmut den Vorzug verdienen.

Streng zu verbieten ist dem Gichtkranken der Alkohol in jeder Form. Gichtanfalle kommen meistens unmittelbar nach alkoholischen Exzessen. Auf die Schädlichkeit des Alkohols ja sogar auf die ursächliche Wirkung des Alkohols naher eingegangen als zu nennen man einen

leichten Weißwein. Aus erzieherischen Gründen suche man aber möglichst auch die kleinste Menge Alkohol von dem Speisezettel des Gichtkranken fernzuhalten.

Wie beim Diabetes so gilt auch beim Gichtkranken der Grundsatz: alles was nicht zur Ernährung des Körpers dient, ernährt nur die Krankheit. Maß halten ist oberster Grundsatz der Diätetik. Ich verzichte auf die Wiedergabe eines speziellen Kostzettels für den Gichtkranken und wiederhole nur die prinzipiellen Dinge:

- 1 Verbot aller inneren Organe: Niere, Leber, Niere,
- 2 Verbot aller alkoholischen Getränke
- 3 Möglichst Einschränkung des Fleischgenusses 2—3 Fleischmahlzeiten die Woche,
- 4 Umstellen der ganzen Kost auf ein vegetarisches Kohlenhydrat Fett Regime.

Die diätetischen Vorschriften der sekundären Gicht sind die gleichen wie bei der primären Gicht, nur daß noch strenger auf Ausschaltung des Fleisches

und aller Eiweißarten geachtet werden muß Eine schlaekenfreie Kohlenhydrat
ett Diat ist bei der sekundären Gicht einzuhalten

Medikamentöse Therapie.

- 1 die harnsaureausscheidende Funktion der Niere zu stimulieren,
- 2 das in den Geweben retinierte harnsaure Natron herauszulösen und zur
ausscheidung zu bringen,
- 3 die Entzündung und die Schmerzen an den von Gicht befallenen Gelenken
und anderen Körperteilen zu lindern

beeinflussen sollen, gehörte
(Tetraoxybenzoesäure) Die
indern Ein Heilmittel der
Gicht, das die Harnsaureausscheidung herabsetzt, wurde nach unserer Auf
fassung der Atiologie der Gicht eher die Krankheit verschlechtern Trotzdem
und von der Chinasäure und ihren Derivaten (Urosin = Lithiumsalz der China
säure, Sidonal = Verbindung der Chinasäure mit Piperazin, Neusidonal = China
säure, Refalogen = Lithiumsalz der Chinasäure) hat sich
andere
Harn
China

saurewirkung sind auf die analgetische Wirkung der aus der Chinasäure ent
stehenden Benzoesäure, die mit der Salicylsäure auf das engste verwandt ist,
zurückzuführen Die Ara der Chinasäuretherapie hat aber trotz ihres Irrweges
zu einem ausgezeichneten Gichtmittel geführt Ähnlich wie im Sidonal die China
säure mit Piperazin verbunden ist, versuchten Nicolaier und Dohrn¹²² den
Phenylrest mit einer anderen Base, dem Chinolin, zu verketteten Es resultierte
aus diesen Versuchen die 2 Phenylchinolin 4 carbonsäure, der der Handelsname
Atophan gegeben wurde Das Atophan ist nun tatsächlich ein spezifisches
Mittel für die Gicht Es greift da an, wo die Krankheitsursache der Gicht sitzt,
an dem Ausscheidungsvermögen der Niere für die Harnsäure Durch das Atophan

auf die Leber vermeidet man am besten bei der protrahierten Atophangabe dadurch, daß man Pausen der Medikation einschaltet. Bei Gichtkranken mit gehäuftten Anfällen gibt man am besten 3 Atophantage mit 2 g pro die, 2 Tage Pause und dann wieder 3 Atophantage. Man kann auch taglich, wochenlang 1 g Atophan gefahrlos geben und die Kranken anfallsfrei halten. Manche Menschen reagieren auf Atophan mit Magenschmerzen, sehr häufig kann man diese Beschwerden durch kleine gleichzeitige Gaben von Natrium bicarbonicum vermeiden. Das Novatophan (Methylatophanester) und das Acitrin (Athylester des Atophans) sollen die unangenehme Nebenwirkung auf den Magen nicht haben. Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen diesen Präparaten und dem Atophan ist meistens nicht festzustellen. Das gleiche gilt von dem Iriphan (Strontiumsalz der 2 Phenyl Chinolincarbonsäure) dem Hexophan (Oxyphenylchinolincarbonsäure) und dem Atoclunol (Allylester der Phenylchinolincarbonsäure). Das Artosin (die Phenylchinolnitrilincarbonsäure) hat in manchen Fällen eine stärkere Wirkung auf die Harnsäureausscheidung als das ursprüngliche Atophan. Eine Paarung des Atophans mit Salicylsäure hat zu dem Atophanyl geführt, das auch intravenos gegeben werden kann. Die schmerzhemmende Wirkung der Salicylsäurekomponente dieses Präparates wird manchmal angenehm empfunden, jedoch ziehe ich bei chronischer Gabe die orale Medikation von Atophan oder Artosin vor.

Gleichzeitig mit der Atophangabe soll reichlich Wasser getrunken werden. Es ist zweckmäßig, kleine Mengen von Natrium bicarbonicum mit dem Atophan zu geben, da einerseits, wie oben besprochen, die individuellen Magenschmerzen gelindert werden, andererseits durch Alkalisieren des Urins ein Ausfallen von

Dies gilt besonders
 Konkremente in den
 daß durch Natrium
 beschleunigt wurde

Wir müssen uns nun die Frage vorlegen: Ist es überhaupt möglich, durch Alkali-zufuhr oder durch Gabe basischer, organischer Substanzen die Löslichkeitsverhältnisse der Harnsäure in den Geweben günstig zu beeinflussen und die Harnsäureausscheidung zu erleichtern? Diese Frage hat deshalb große Bedeutung, weil man Trinkkuren mit alkalischem Wasser (Vichy-Célestin, Fachinger Wildunger, Salzschlirfer, Wiesbadener) bei der Gicht verordnete. Die Harnsäure ist, wie in der theoretischen Einleitung ausgeführt wurde, zum größten Teil als Natriumsalz in molekularer Lösung in den Geweben vorhanden. Inwieweit eine intermediäre Kolloidform der Harnsäure (Schade²⁵³) neben der molekularen Lösung des harnsauren Natrons in Frage kommt, steht noch zur Diskussion. Halten wir uns aber an die Tatsache, daß im Blute und in den Geweben die Harnsäure als Natriumsalz in Lösung ist, so ist einwandfrei durch verschiedene Untersucher, besonders von His und Paul²⁷⁴ festgestellt worden, daß nach dem Massenwirkungsgesetz das Hinzufügen jedes Na⁺ Ions, sei es als Kochsalz oder als anderes Natriumsalz, die Löslichkeitsbedingung des Natriumrates verschlechtert. Von Loghem²⁷⁵ wies nach, daß bei gleichzeitiger Verfütterung von Alkalien Harnsäureinjektionen Ablagerungen von Uraten verursachen, da der Alkaligehalt der Gewebe erhöht wurde. Alkalische Wasser müssen nach diesen Untersuchungen die gleich ungünstige Wirkung auf die Lösungsbedingungen des Natriumrates im Körper haben. Sie werden daher eher von Nachteil als von Vorteil sein. Wenn trotzdem seit langem derartige Wasser, besonders Vichy, Fachinger und Wiesbadener Wasser von Gichtkranken ohne sichtbare Nachteile getrunken werden, so ist sicherlich die ungünstige Alkalwirkung durch die reichliche Flüssigkeitszufuhr ausgeglichen worden. Was für die Wasser mit

Gehalt an Na Ionen gilt, ist auch für die sog. Lithiumquellen (Abmannshäuser Quellen) anzuwenden. Man versuchte außer durch anorganische Alkalien auch durch organische Basen die Löslichkeit des Natriumurates im Körper zu befördern. Im Reagenzglas zeigen Piperazin, Piperidin und andere organische

anderer organischer Basen immer das schwerer lösliche Mononatriumurat bilden und auch reversibel durch diese Basen nicht in Lösung gebracht werden können. Die Praxis lehrte die Wirkungslosigkeit dieser Mittel.

Von der gleichen Voraussetzung, das harnsaure Natron in eine leichter lösliche Form überzuführen, gingen die Untersuchungen von Nicolaier²⁷⁶, His²³¹ aus, indem sie die Harnsäure in eine leicht lösliche Diformaldehydverbindung überzuführen trachteten. Es wurde Urotropin, das intermediär Formaldehyd abspalten sollte, und Citarin (Anhydromethylencitronensaures Natron), das im Reagenzglas beim Erwärmen ebenfalls Formaldehyd abspaltet, in die therapeutische Praxis eingeführt. Es ist ganz unsicher, ob aus diesen Mitteln im intermediären Stoffwechsel Formaldehyd entsteht. Jedenfalls hat die praktische Erfahrung weder von Urotropin noch von Citarin den eindeutigen

sauren im Blute mit der Harnsaure leicht lösliche gepaarte Verbindungen eingehen. Diese Voraussetzung Minkowskis hat sich in dieser Form als irrig erwiesen, ebenso auch die therapeutische Anwendung von Nucleinsäure, id est Solurol. Man kann wohl mit Recht sagen, daß alle Bestrebungen, das harnsaure Natron aus den Geweben durch Zufuhr von Substanzen, die die Löslichkeitsbedingungen des harnsauren Natrons verbessern sollten, nicht zum Ziel geführt haben. Für die Praxis ist weder die Anwendung von Alkalisalzen noch von alkalischen Wassern noch auch die sonstigen Mittel, welche die Löslichkeit der Harnsaure verbessern sollten, nach unseren Erfahrungen anzuraten.

Unter dem Namen Sanarthritis wird ein von Heifner²⁷⁷ angegebener Knorpel extrakt in den Handel gebracht. Der Knorpel extrakt soll intravenös injiziert, bei allen Gelenkerkrankungen, ob gichtisch oder entzündlicher Natur, den durch

oll den Gichtanfall hintanhaltan Im Anfall selbst mochte ich aber jede Art von forcierter Körperbewegung widerraten Mit den Vorstellungen und den tatsächlichen Verhältnissen der frischen lokalen Entzündung scheint es nicht vereinbar zu sein, daß eine übermäßige Bewegung des entzündeten Organes den Ausgang der Entzündung günstig beeinflussen sollte Im akuten Anfall ist es das befallene Gelenk ruhig zu stellen Ist der Anfall im Großzehengelenk, so ist das Gehen nur in ganz großen Filzschuhen zu erlauben, in denen man durch Watteverband das Gelenk fixieren kann

Absolute Ruhigstellung des befallenen Gelenkes ist die Vorbedingung für ^{Behandlung des} jede medikamentöse Therapie beim akuten Gichtanfall Man laßt am besten ^{akuten Gicht} das befallene Gelenk in Watte oder Flanell einwickeln und sorgt durch eine ^{anfalls} leichte Pappschiene oder Spreukissen für Fixation Manchmal hört man auch von Patienten, daß sie die Kälte am befallenen Gelenk besser ertragen als die Wärme

Das souveräne Mittel für den akuten Gichtanfall ist seit alters her die aus der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) gewonnene Droge Man findet irrtümlich angegeben, daß Stoerk, ein Wiener Arzt, das *Colchicum* in die Therapie der Herbstzeitlose eingeführt hat ^{t der Herbst} ^{Geschichtliche}

Wirkung
Das ist

konnten an keinem Organ eine charakteristische Veränderung nachweisen ^{Einwirkung} ^{Entzündung} ^{Es ist aber} nicht einzusehen, warum das *Colchicum* auf andere schmerzhafteste Gelenkerkrankungen ohne Wirkung auf die Schmerzen bleibt So dunkel die Wirkungsart des *Colchicins* ist, so eindeutig ist sein von allen Klinikern bestätigter therapeutischer Effekt Eine Zeitlang ist das Mittel ^{heute sind sehr viele Ärzte wegen} (Erbrechen Durchfälle vasomotorische) nach meinen Erfahrungen sehr wahrscheinlich schlechtes Präparat zurückzuführen sowohl die Droge als auch die Tinctur geschlossenem kristallisiertem *Colchicin* in Ampullen habe ich toxische Erschei-

nungen bei kleinen Dosen gesehen. Man muß größtes Gewicht darauf legen daß nur solche Präparate verabreicht werden die unter strengstem Luftabschluß aufbewahrt worden sind. Diese Bedingung erfüllt am besten das krystallisierte Colchicin. Krystallisierte Präparate wurden zuerst von Houdé 1884 dargestellt. In neuerer Zeit bringt Merck Colchicinum crystallisatum in den Handel. Das Mercksche Präparat wie auch die Granelles titres Colchicine Houde à 1 mg sind einwandfreie Präparate. Man schreibt das Colchicum am besten in Pillenform à 1 mg auf, vermeide aber größere Zahlen von Pillen, da das Colchicin an der Luft verdirbt. Man kann 3—5 mg pro die verordnen. Man soll sofort das Colchicum absetzen sobald Durchfall eintritt. Bei einer richtigen Medikation wird immer Durchfall eintreten. Es ist das Zeichen daß das Maximum der Wirkung erreicht ist. Von einer Dauergabe des Colchicins ist dringend abzuraten. Das Colchicum soll nur im Anfall gegeben und höchstens 4—5 Tage während des Anfalls weiter verabreicht werden. Tritt gleich am ersten Tag Durchfall auf so setze man das Mittel einen Tag aus und versuche mit kleineren Dosen den Anfall zu kopieren.

Es ist ein Anfall. Er ist ein Anfall. In jedem Anfall ist die Colchiculingabe um so wirkungsvoller je früher sie erfolgt. Bei gebauften Gichtanfällen darf man nicht zu lange das Colchicin fortlaufend verabfolgen.

sog. Geheimmitteln weniger leicht toxische Nebenwirkungen beobachtet als bei Colchicum. Das berühmteste dieser Mittel enthält neben Colchicin Convallaria majalis. Er wird in Gahnen von 1—3 Teelöffeln pro wird von sehr vielen als besser gerühmt. In

der Zusammenfassung

Alberts Remedy erwähnt ein in E and rheumatic pain kein Colchicin enthält aber nach Umbers Analysen colchicinhaltig ist. Umbei sah von einer Medikation von dreimal täglich je zwei Pillen nach der Mahlzeit keine Schädlichkeit. Im allgemeinen wird das krystallisierte Präparat in Pillenform verordnet. Das Colchicinpräparat der Wahl beim akuten Gichtanfall sein. Bei prophylaktischer Gabe bei leichtesten Beschwerden sind 1—2 Teelöffel des Likors Bejean gut zu nehmen. Es sei noch einmal betont daß das Colchicum nicht chronisch sondern nur im Anfall gegeben werden soll, daß es aber im Anfall gegeben vollständig gefahrlos und von ausgezeichneter Wirkung ist.

L. Gichtähnliche Erkrankungen bei Tieren

Rudolf Virchow²¹⁸ hat im Jahre 1866 in einem Schinken der ihm zur Untersuchung auf Trichinen überwiesen war krystallinische Ablagerungen gefunden. Die chemische Untersuchung dieser Ablagerung veranlaßte Virchow zu der Beschreibung daß auch im Schweinefleisch des untersuchten Tieres harte Konkretonen eines organischen krystallinischen Körpers der am meisten mit dem Guanin übereinstimmt fanden und es scheint daraus zu folgen daß bei

Schweinen eine Krankheit vorkommt die in ähnlicher Weise wie die Gicht beim Menschen mit Ablagerungen von harnsaurem Natron einhergeht, Guanin

mutung Virchows daß es sich um Guaninablagerung handelt bestätigt

Von ganz besonderer Wichtigkeit ist die Feststellung von Pecile²²¹ daß Guanin abliegt der Schweine im Harn eines an Guaninricht erkrankten Schweines Guanin gefunden wird

daher keine Parallele Während bei der Harnsauregicht des Menschen im Urin

den Harnleiter bei Hühnern Tauben und auch bei Reptilien unterbanden (Zaleski²²⁴ Pawlinoff²²⁵ Schröder²²⁶ Colosanti²²⁷) Es wurden im Herzmuskel in der Milz und der Niere reichliche Harnsaureablagerungen gefunden Kbstein²²⁸ Aschoff schädigten die Vogelnieren durch Gifte und erreichten ebenfalls schwere Ausscheidungsstörungen und konsekutive Harnsaureablagerungen in den Organen Obgleich diese Vogelgicht eine gewisse Ähnlichkeit mit der Harnsauregicht des Menschen hat so besteht eben doch eine wesentliche Verschiedenheit in der Tatsache daß bei den Vögeln alle stickstoffhaltigen Stoffwechselschlacken durch Synthese rückläufig zur Harnsaure synthetisiert werden und die Harnsaure bei den Vögeln zum einzigen Endprodukt des gesamten Eiweißstoffwechsels wird während beim Menschen die Harnsaure lediglich als Endprodukt des Nucleinstoffwechsels anzusehen ist Eine Schädigung des Aus

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

Brahm (Urimidine In Oppenheimer Handbuch der Biochemie 1 S 267

heimer Handbuch der Biochemie 8, S 580 1924 — Quantitative Bestimmung des Purinstoffwechsels in Abderhalden Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt IV, T 9, S 895 — Stendel, H. Ebenda, Abt I, T. 8, S 1 Nucleoproteide, S 15 Darstellung und Nachweis der Nucleinsäuren, S 46 Vollständiger Abbau der Nucleinsäure Nachweis der Bausteine, deren Darstellung — Thannhauser, S J Die Nucleine und der Nucleinstoffwechsel S 1047 1928 — Biochemisches Handbuch, 1. Aufl., S 1047 1928 — Abbau und Isolierung der Nucleinsäuren S 1047 1928 — Handbuch der biochemischen Analyse, 1. Aufl., S 1047 1928 —

Zusammenfassende Darstellungen über Gicht

matismus Berlin 1923 — (8) Haig Uric acid as a factor in the causation of disease London 1896 Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten Deutsch von Bircher Benner Berlin 1902 — (9) Lecorché Traité théorique et pratique de la goutte Paris 1884 — (10) Levison Die Harnsaurediathese Berlin 1893 — (11) Lichtwitz, L. u. E. Steinitz Medizin, 2. Aufl., 4, I, S 1047 1928 — (12) Henemann 1920 — (13) Loge und Therapie 7, II Buch der Pathologie des Gichtes Heilung der Gicht Deutsches Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, 2. Aufl., 8, I, S 133 1879 — (14) Sydenham, Thomas Opuscula omnia Tractatus de Podagra et hydrope London 1683

Einzelarbeiten

and medical treatment of calculous diseases Liebig's Ann 73, 328 (1850) — (14) (1846) Poggendorfs Ann 63, 223 (1

(1906) —
9) Thannhauser, H.
(1913) —
Biochem
98 (1900)

H S Z 31 64 (1900) — (25) Gudzent, F H S Z 60 25 (1909) — (26) Kohler, R
 Z klin Med 87, 190, 339 (1919) — (27) Gudzent, F H S Z 56 150 (1908) 88, 14

Max H S Z 86 100 (1913) — (113) Jones W
 336 (1914) — (114) Brugach u
 H S Z 42, 35 (1914)

kowski, O Z

(114) Brugach u

(115) Schittenh

helm, A Z ex

1909, 19 — Sch

(117) Wiechow

Donders Archiv

373 (1899) — (120) Schittenhelm, A H S Z 45 161 (1905) — (121) Jones W
 H S Z 60 180 (1909) — (122) Salkowski, E Ber 9, 719 (1876), H S Z 42 213

Treat B J amer chem Soc 36 337 (1914) — (156) Kneriem, v Z Biol 13 40

Der Nucleinstoffwechsel.

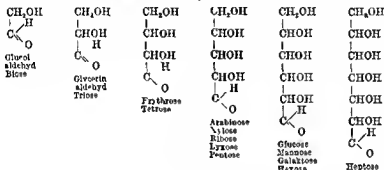
- mans Wien 1913 — (263) Preisner Fortschr Röntgenstr 12, 88 — (264) Gerharts
 Leitfaden der Röntgenologie Berlin 1922 — (265) Müller, Fr. Internat Kongr London
 1913 — (266) Feilenberg, Th v Biochem Z 88, 323 (1918) — (267) Josi Z klin
 Med 95 170 (1922), Klin Wschr 1922, Nr 15 — (268) Noorden, C v, u Schlitz
 Berl klin Wschr 1904, Nr 41 — Noorden, C v — (269) Thannhauser, S J, u Hemke Klin Wschr 192
 1906, 2, S 158ff 1907 — (270) Bass Kongr inn Med 1913, 196 — (271) Starkenstein Arch f exper
 65 — (272) Starkenstein u Wiechowski, Prag med Wschr 1913, Jan —
 Path 15, 177 (1911) — Starkenstein u Weintraud u Abl Kongr inn Med 1913 — (273) Ull
 Starkenstein Biochem Z 106, 139 (1920) — (274) Loghem, van Dtsch Arch klin
 Therap Mh 1912, H 1 — Weintraud u Abl Kongr inn Med 1913 — (275) Minkowski
 mann Kongr inn Med 1922, Z exper Med 32 319 (1923) — (276) Hiss u Paul H S Z
 31, 164 (1900), Kongr inn Med 18, 425 (1900) — (277) Nothnagel Handbuch
 Med 85 416 (1905) — (278) Nicolaier Z klin Med 1899, 38 — (279) Hiss, W Berl klin Wschr 1916, Nr 28, 997, 1917, Nr 29, 933, 1918, Nr 36
 v Leyden Handbuch der Ernährungstherapie 2, S 507, Nothnagel Handbuch
 der speziellen Pathologie und Therapie 7, II, S 189 Verh 18 Kongr inn Med 1900 —
 (280) Heilner, E Munch med Wschr 1911, Nr 6 — (281) Gudzent Ther Gegenw
 983 — (282) Hiss, W Berl klin Wschr 1911, Nr 47, 1913, Nr 35 — (283) Zitirt bei Garrod
 1910 Nr 12, Berl klin Wschr 1911, Nr 47, 1913, Nr 35 — (284) Zitirt bei Garrod
 Zitat 204 — (285) Loewe, S Ther Halbmon 1920, 1

V. Der Kohlenhydratstoffwechsel.

A. Chemie der Kohlenhydrate.

Als Kohlenhydrate bezeichnete man drei Gruppen weit in der Natur verbreiteter Substanzen. Die Gruppe des Traubenzuckers $C_6H_{12}O_6$, die Gruppe des Rohrzuckers $C_{12}H_{22}O_{11}$ und die Stärke Cellulose Gruppe $(C_5H_{10}O_5)_n$. Diese Substanzen enthalten sechs oder ein Vielfaches von sechs Kohlenstoffatomen, die mit Wasserstoff und Sauerstoff in demselben Verhältnisse wie im Wasser verbunden sind. Daher der Name Kohlenhydrate.

Chemie der Kohlenhydrate



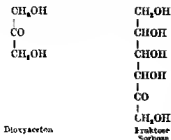
Die Kohlenhydrate der Traubenzuckergruppe, die Hexosen, unterscheiden

Aldehydzucker heißen Aldosen, sie sind charakterisiert durch eine endständige Aldehydgruppe $-C \begin{array}{l} \diagup O \\ \diagdown H \end{array}$, die Ketozucker heißen Ketosen und sind charakterisiert durch eine Ketogruppe CO , die am vorletzten Glied, d. h. am α -C-Atom der Reihe, mit zwei Alkoholgruppen verknüpft ist.

Das einfachste Glied der Aldosenreihe ist der Glucolaldehyd.

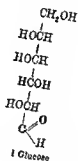
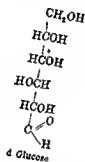
Monosaccharide

Das einfachste Glied der Ketosen ist eine Triose, das Dioxyceton, die physiologisch wichtigen Ketosen sind Hexosen, die Fructose und die Sorbose.

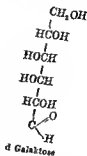
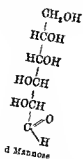


Der Kohlenhydratstoffwechsel

Die bisher aufgezählten Zucker sind Monosaccharide. Sie sind bei der Spaltung nicht in einfachere Zucker zu zerlegen. Bei der Spaltung geht bei den Monosacchariden der Zuckercharakter verloren. Sie sind bei der Spaltung in den Formelbildern ausgedruckten konstitutionellen Vorstellungen geführt. Zunächst sei nicht auf die chemischen Untersuchungen eingegangen, die zu haben. Nur so viel hier erwähnt, daß die geradlinige Verkettung der einzelnen Kohlenstoffatome durch oxydative Aufspaltung die zu bekannten Fettsäuren mit unverzweigter Kohlenstoffkette geführt hat, bewiesen wurde. Die Anzahl der Hydroxylgruppen wurde durch Acetylierung, d. h. durch Esterbildung mit Essigsäure festgestellt (auch Benzoylierung oder Veresterung mit Benzobenzol). Daß die Hydroxyle an verschiedenen Kohlenstoffatomen sitzen, wurde aus der Tatsache geschlossen, daß mehr als eine Hydroxylgruppe an einem Kohlenstoffatom nicht dauernd existenzfähig ist. Die Isomeren der Kohlenhydrate, z. B. des Traubenzuckers, der Mannose und Galaktose sind Stereoisomeren, d. h. sie sind durch die Stellung der Hydroxylgruppen im Raum bedingt. E. Fischer drückt die Stereoisomerie durch Anschreiben einer Konstitutionsformel aus, bei der in der Ebene des Papiers die Hydratgruppen um 180° gedreht erscheinen. So gelten für die d-Glucose und die l-Glucose nach E. Fischer die Formeln

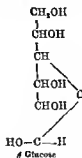
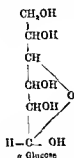


Das gleiche gilt natürlich für alle Zucker, es seien hier nur die Formeln für d-Mannose und für d-Galaktose angeführt



Nach dem Vorschlag von Tollens¹ hat man sich gewohnt die Hexosen nicht mit offener Kette, sondern mit einer ringförmigen Struktur, deren Lactonring zu schreiben. Diese Formulierung von Tollens ist durch die Tatsache begründet, daß wir zwei verschiedene Zucker kennen, die leicht ineinander übergehen und sich in wässriger Lösung das Gleichgewicht halten, so daß in der wässrigen Lösung einer d-Glucose zwei stereoisomere Zucker vorhanden sind. Diese bei

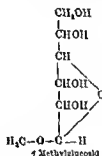
den Zucker unterscheiden sich nach der Tollensschen Formel in der Stellung der Hydratgruppen des als Lacton geschriebenen Aldehyds



Beide sowohl α als β Glucose sind durch fraktionierte Krystallisation aus Pyridin zu erhalten. Die β Glucose dreht 17.5° nach rechts, die α Glucose 11.12° nach rechts. Löst man eine der beiden Glucosen in Wasser, so stellt sich ein so ein, daß die Drehung der beiden Verhältnisse gelten für jede die wässrige Lösung in Organ

flüssigkeiten

Ein Beweis für das Vorhandensein zweier am Aldehydkohlenstoffatom stereoisomerer Glucosen ist die Auffindung zweier stereoisomerer Methylather der Glucose. Die Methylather der Glucose α und β Methylglucosid



sind die einfachsten Glucoside des Zuckers. Die in der organisierten Natur weit verbreiteten Glucoside sind in ihrer Zusammensetzung diesen einfachen Methyl

bindung zurückzukommen sein

Außer diesen beiden der α und β

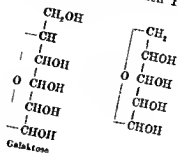
reaktionsfähige Zwischenform annehmen

γ Glucose beilegte. Man glaubte eine

Äthlenoxydbindung annehmen zu können. Die γ Glucose ist weder krystallisiert erhalten worden noch kennt man ihre Konstitution. Man hat sich leider angewöhnt unter γ Glucosen reaktionsfähige Zucker bisher unbekannter Struktur zu bezeichnen. Eine besondere Wichtigkeit gewinnen diese reaktionsfähigen

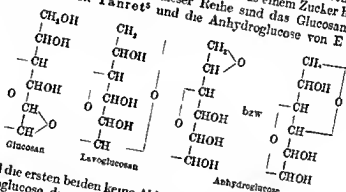
Der Kohlenhydratstoffwechsel

Gruppen für die Struktur der komplexen Kohlenhydrate, der hochmolekularen Polysaccharide. Leider fehlen bisher die chemischen und physikalischen Konstanten für die reaktionsfähigen γ Formen, unter denen die verschiedenen Autoren die verschiedensten teils gesättigten, teils ungesättigten Zucker verstehen. Neben der γ Lactonbindung 1,4 wird von Pryde² für die Galaktose eine 1,5 Anhydrid (Amylenoxyd) Bindung angenommen, die auch Hirst und Purves³ für die Xylose angeben.



Anhydrosucker

Von besonderem Interesse sind die Anhydrosucker, die durch Wasserabspaltung von zwei benachbarten Hydroxylgruppen aus einem Zucker hervorgegangen sind. Die wichtigsten Vertreter dieser Reihe sind das Glucosan von Pictet⁴ das Lavoglucosan von Tanret⁵ und die Anhydroglucose von E. Fischer⁶.

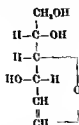


Während die ersten beiden keine Aldehydreaktionen geben, gibt die Fischerische Anhydroglucose die Aldehydreaktionen. Die Glucosane haben in der Diabetestherapie eine gewisse Bedeutung erlangt, nachdem Grafe⁷ vermutet hat, daß die leichtere Verträglichkeit des caramelierten Zuckers auf Bildung derartiger Anhydrosucker zurückzuführen sei. Als Desoxyzucker bezeichnet man Monosen, bei denen durch Reduktion an Stelle einer sekundären, mittelständigen Alkoholgruppe die Methylengruppe CH_2 tritt.

Die Desoxyzucker sind Erzeugnisse des Reagensglases. In der Natur sind bisher die in der Digitalis vorgebildete Digitoxose (Kilian⁸) und ihr Methylather die Cymarose Windaus und Hermanns⁹ bekannt. Obgleich ungesättigte Reduktionsprodukte des Zuckers durch Analyse aus Naturprodukten nicht erhalten wurden, scheint doch diese Klasse von Verbindungen auch für die Naturprodukte eine gewisse Bedeutung zu haben. Der Typus eines solchen ungesättigten Zuckers ist das zuerst von E. Fischer durch Reduktion der Acetobromglucose gewonnene Glucal, von der chemischen Zusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$. Obwohl das Glucal keine freie Aldehydgruppe enthält (Bergmann¹¹), hat sich die Bezeichnung Glucal eingebürgert. Nach den

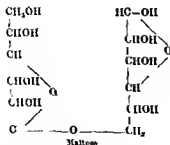
Desoxyzucker

schonen Untersuchungen von Bergmann¹¹ schreibt man dem Glucal folgende Konstitutionsformel zu



Das Glucal ist demnach ein Derivat des Dihydrofurans. In ähnlicher Weise, wie von der Glucose sich das ungesättigte Reaktionsprodukt Glucal ableitet, entstehen aus anderen Zuckern ähnliche ungesättigte, außerordentlich unbeständige Körper. Es ist wahrscheinlich, daß Zuckerderivate ähnlicher Konstitution wie das Glucal in zusammengesetzten Verbindungen, wie z. B. eventuell in den Nucleinsäuren im Organismus eine Rolle spielen.

In der organischen Natur sind die Polysaccharide weitverbreiteter als die Monosaccharide. Es können zwei, drei, vier und noch mehr Monosaccharide unter Wasseraustritt zu einem Di-, Tri-, Tetra- und Polysaccharidmolekül zusammentreten. Die Polysaccharide haben die allgemeine Formel $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$. Von größter Wichtigkeit ist die Frage, mit welchem Teil des Moleküls die Zucker zum Polysaccharidkomplex zusammentreten. Wir haben bereits bei der Besprechung der α - und β -Glucose gesehen, daß das Zuckermolekül mit einem Alkohol unter Wasseraustritt zu einem Äther zusammentreten kann. Derartige Äther heißen Glucoside. Nachdem nun der Zucker selbst ein Alkohol ist, können zwei Moleküle Zucker unter Wasseraustritt derartige Äther bilden. In der Tat hat es sich gezeigt, daß die Zucker in den höheren Kohlenhydraten durch derartige Ätherbindungen, d. h. Glucosidbindungen, untereinander verknüpft sind. Dabei kann eine Aldehydgruppe mit einer Alkoholgruppe eines anderen Zuckers zu einem Disaccharid zusammentreten, das immer noch über eine freie Aldehydgruppe reduzieren-Verbindungen sind in der

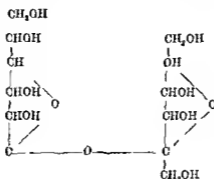


Laktose kommt in der Milch vor. Im Darmkanal wird der Milchzucker in Dextrose und Galaktose gespalten. Wird Milchzucker parenteral eingebracht, so erscheint er nahezu quantitativ im Harn (F. Voit¹²). Merkwürdigerweise konnte Roubitschek¹³ feststellen, daß parenterale Zufuhr von Milchzucker beim

schwer Diabeteskranken zum großen Teil als Dextrose ausgeschieden wird. Bei der Schwangerschaft und Lactation tritt Milchzucker vorübergehend im Harn auf, ohne daß ihm besondere Bedeutung beigemessen werden kann.

Maltose entsteht in der Regel erst durch Abbau der Stärke, sei es daß dieser Abbau im Reagensglas oder durch Bakterien oder durch Fermente geschieht. Von den gebräuchlichen Nahrungsmitteln ist die Maltose reichlich im Bier vorhanden. Der Malzzucker wird im menschlichen Darm fermentativ in Traubenzucker zerlegt. Bei reichlichem Biergenuß können kleine Mengen ungespalten in die Blutbahn übertreten und als Maltose im Harn ausgeschieden werden.

Während der Aufbau der Maltose und Lactose durch Monocarbonylbindung geschieht, finden wir das Rohrzuckermolekül (Saccharose) durch Dicarbonylbindung aufgebaut.



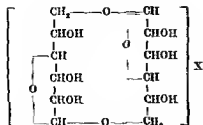
Rohrzucker Saccharose

Der Rohrzucker (Saccharose) ist der gebräuchlichste Zucker der Nahrung. Er wird aus dem Zuckerrohr und der Zuckerrübe gewonnen. Auch die süßen Früchte enthalten Rohrzucker. Durch verdünnte Mineralsäuren wird der Rohrzucker in Glucose und Fructose (Lävulose) gespalten. Dieser Vorgang hat eine Änderung der physikalischen und chemischen Eigenschaften zur Folge. Während der Rohrzucker nicht reduziert (Dicarbonylbindung) tritt nach Kochen mit Säure Reduktion auf. Die ursprüngliche Rechtsdrehung einer wäßrigen Lösung wird durch diesen Vorgang in eine Linksdrehung verwandelt (invertiert, daher der Name Invertzucker). Schon die verdünnte Säure des Magens verwandelt den Rohrzucker zum Teil in die besagten Monosaccharide, ein Teil wird erst im Darm durch Fermente aufgespalten. Zur Resorption gelangen Glucose und Fructose. Ein Teil des Rohrzuckers wird zum großen Teil als solcher wieder

in den

aufgebaut denken. Inwieweit
Stärke ebenfalls als hochmolekulares

Die einzelnen Dextrinmoleküle wurden durch Invertase in Glucose- und Fructosemoleküle zerlegt. Die einzelnen Dextrinmoleküle wurden durch Invertase in Glucose- und Fructosemoleküle zerlegt. Die einzelnen Dextrinmoleküle wurden durch Invertase in Glucose- und Fructosemoleküle zerlegt.



Nach Karrer wäre also das Stärkemolekül klein. Dies stimmt mit unseren Vorstellungen und auch mit dem tatsächlich beobachteten stufenweisen, enzymatischen Abbau nicht überein. Vor allem würde die Spezifität der Fermente in gleicher Weise, wie bei ähnlichen Vorstellungen des Eiweißmoleküls, unserem Verständnis ferner rücken.

Eine zweite Ansicht¹³ geht von der Annahme aus, daß der Grundkörper der Stärke ein Trisaccharid sei. Pictet¹⁴ gelangte durch Erhitzen von Stärke auf Temperaturen von 200° zu einem Trisaccharid, das drei Glucosereste glucosidartig

subs

Konstitution haben (Maquenne¹⁵). Es soll der Elementarkörper für das Amylopektin ein Trisaccharid, der der Amylose ein Disaccharid sein. Interessante Untersuchungen dieser Frage stammen von Pringsheim und Goldstein¹⁶ und von Ling und Nanji¹⁷.

Während Karrer¹¹ glaubt, daß pflanzliche Stärke und tierische Stärke (Glucogen) identisch sind, vertritt Pringsheim²² die Ansicht, daß Stärke und Glucogen

gestellt inwieweit die spezifische Drehung der einzelnen Glucose einheitsch ist. Hinsichtlich der chemischen Reaktionen scheint sich das Glucogen ähnlich zu verhalten, wie die pflanzliche Stärke.

(Laquer²³) Pringsheim nimmt an, daß in den Polysacchariden labile Glucosereste präformiert sind, über deren Konstitution wir noch nichts wissen. Leider bezeichnet Pringsheim diese labilen Glucosereste als identisch mit der fraglichen

wechsel ist
deutung
Organe, be
sind

nielter Be
einzelnen
aufgebaut

Stärke (Amylum) kommt im wesentlichen in den Pflanzen vor. In der Mundhöhle, besonders aber im Darm, als Sekret des Pankreas, finden wir ein

Starke spaltendes Ferment die Diastase Als Abbauprodukt finden wir die Maltose Inwieweit die Maltose als fermentatives Abbauprodukt angesehen werden darf steht nach Pringsheim noch nicht fest Für die menschliche Verdauung ist es von Wichtigkeit daß die zugeführte Stärkenahrung durch Kochen (z B Kartoffeln) oder durch Erhitzen (Backen des Brotes) in fermentativ leicht angreifbare Form gebracht wird

Außer der Stärke ist im Pflanzenreich noch ein zweites Polysaccharid verbreitet das wir Cellulose nennen Die Cellulose dient im wesentlichen als Stützsubstanz Ihr chemischer Aufbau ist trotz reichlicher Arbeit der letzten Jahre noch nicht aufgeklärt Pringsheim und Karrer nehmen ähnlich wie für die Stärke ein kleines Primärmolekül an das durch Nebenvalezen das große Molekül aufbaut In Analogie zu dem Maltoseanhydrid nennt Karrer das Elementarteilchen der Cellulose Cellozan (Celluloseanhydrid)

Es wäre merkwürdig wenn die Cellulose bei einem derartigen Aufbau der lediglich Cellobioseteile durch Nebenvalezen zusammenhielte nicht durch Fermente des Magen Darm Kanals aufgespalten werden konnte Tatsächlich ist die Cellulose für den menschlichen Verdauungstraktus unangreifbar lediglich in den tieferen Darmabschnitten findet durch Bakterien eine Zersetzung statt Die Cellulose hat für die Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels aus diesen Gründen keine Bedeutung

Der Vollständigkeit halber sei unter den Polysacchariden hier noch das Inulin genannt Das Inulin ist ein Polysaccharid welches lediglich aus Fructose aufgebaut ist Dieses Inulin ist in Helianthusknollen Topinambur vor Ke Zuckerreaktionen

Die üblichen Zuckerreaktionen³⁰

1 Reduktionsproben

Die Reduktionsproben beruhen auf der Aldehyd bzw Ketongruppe der Zucker Man verwendet als Oxydationsmittel alkalische Metallsalzlösungen (Kupfer, Wismut und Quecksilbersalze)

a) Trommersche Probe

b) Böttcher Alminsche (Nylandersche) Probe

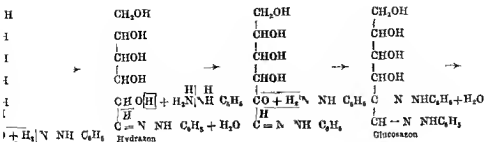
2 Ozonprobe

3 Gärungsprobe

4 Polarisationsmethode

Die üblichen Zuckerreaktionen³⁰ beruhen auf der Aldehyd bzw Ketongruppe des Zuckers. Kupferoxyd löst sich in Natr. Lsg. und wird durch Zucker reduziert. Die Reduktionsproben beruhen auf der Aldehyd bzw Ketongruppe der Zucker. Man verwendet als Oxydationsmittel alkalische Metallsalzlösungen (Kupfer, Wismut und Quecksilbersalze). a) Trommersche Probe: Zucker + Kupferoxyd + Natr. Lsg. → Kupfer + Oxid. b) Böttcher Alminsche (Nylandersche) Probe: Zucker + Kupferoxyd + Natr. Lsg. → Kupfer + Oxid. 2. Ozonprobe: Zucker + Ozon → Oxid. 3. Gärungsprobe: Zucker → Gärungsprodukt. 4. Polarisationsmethode: Zucker + Licht → Drehung.

Die üblichen Zuckerreaktionen³⁰ beruhen auf der Aldehyd bzw Ketongruppe des Zuckers. Kupferoxyd löst sich in Natr. Lsg. und wird durch Zucker reduziert. Die Reduktionsproben beruhen auf der Aldehyd bzw Ketongruppe der Zucker. Man verwendet als Oxydationsmittel alkalische Metallsalzlösungen (Kupfer, Wismut und Quecksilbersalze). a) Trommersche Probe: Zucker + Kupferoxyd + Natr. Lsg. → Kupfer + Oxid. b) Böttcher Alminsche (Nylandersche) Probe: Zucker + Kupferoxyd + Natr. Lsg. → Kupfer + Oxid. 2. Ozonprobe: Zucker + Ozon → Oxid. 3. Gärungsprobe: Zucker → Gärungsprodukt. 4. Polarisationsmethode: Zucker + Licht → Drehung.



4. Gärungsprobe Bei der Gärung wird der Zucker nahezu zu 100 % zu CO_2 und Alkohol nach folgender Gleichung vergoren



Die Bestimmung des Fraubenzuckergehaltes des Blutes geschieht ebenso wie der qualitative Zuckernachweis mittels der Gärung, der Polarisation oder einer der Reduktionsmethoden. In den letzten Jahren sind eine Reihe aus-
Die Mett oder zur Intracur bestimmung

ausgeführt werden können

Allen Methoden gemeinsam ist daß eine Entfernung des Eiweißes der Zuckerbestimmung vorausgeht die dann in einem klaren Filtrat ausgeführt wird Als die wichtigsten Methoden der Eiweißfällung kommen in Betracht

das Verfahren von Michaelis und Bona mit einer Aufschwemmung

Die Garung laßt sich nur mit größeren Mengen Blut (100 ccm Aderlaßblut) durchführen. Bei der Enteiweißung muß darauf geachtet werden, daß keine garungshemmenden Substanzen zugesetzt werden. Als Fällungsmittel eignet sich besonders die Phosphorwolframsäure. Die Bestimmung erfolgt mittels des Lohnsteinschen Garungssaccharimeters; sie liefert die genauesten Werte.

Bei der Polarisationsmethode ist eine Emengung des ursprünglichen Blutvolumens auf ein Sechstel bis ein Achtel zweckmäßig, was auch bei geeigneter Enteiweißung mit Eisenhydroxyd oder Phosphorwolframsäure, die dann mit Bleiacetat entfernt und das überschüssige Blei wieder durch SH_2 ausgefällt werden kann, durchführbar ist, ohne daß eine Trübung auftritt. Die Verwendung einer Mikroröhre gestattet es, mit kleinen Blutmengen auszukommen.

Bei den Reduktionsmethoden wird ein Teil des Filtrates mit einem Reagens zusammengebracht, das die Fähigkeit besitzt, Sauerstoff abzugeben, um die Aldehydgruppe des Zuckers zu oxydieren. Das Ausmaß des stattgefundenen Reduktionsprozesses wird dann zahlenmäßig auf chemischem Wege entweder durch titrimetrische oder colorimetrische Methoden bestimmt.

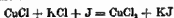
Die Resultate der verschiedenen Methoden stimmen nicht genau überein. Es werden bei den colorimetrischen Methoden sicher bei den titrimetrischen vielleicht außer dem Zucker noch andere reduzierende Substanzen im Blute bestimmt. Die colorimetrischen Methoden ergeben in der Regel höhere Werte als die titrimetrischen.

Die älteste brauchbare Methode stammt von Bertrand; sie wurde von Ambard zu einem Mikroverfahren ausgearbeitet. Bei diesem Verfahren wird das gebildete Kupferoxydul in einer Lösung von Ferrisulfat und Schwefelsäure gelöst; das dabei nach Gleichung



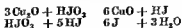
entstehende Ferrosulfat wird mit Kaliumpermanganat titriert.

gleichswerte hat aber heute fast nur noch historisches Interesse. Bei der Makromethode wird das durch Reduktion einer alkalischen Kupfersulfatlösung gebildete Kupferoxydul durch eine größere Menge Kaliumchlorid in Lösung gehalten, und die Menge des Oxyduls durch Titration mit einer $n/25$ Jodlösung bestimmt:

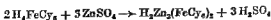


Die Mikromethode nach Bang besteht darin, daß das auf einem Papierblättchen aufgefangene Blut mittels Uranylacetat enteiweißt wird, wobei der Zucker in Lösung geht. Die Flüssigkeit wird dann mit alkalischer Kupferlösung versetzt und aus der Reduktion derselben beim Kochen der Zuckergehalt ermittelt, in dem das entstandene und durch die Salze in Lösung gehaltene Kupferoxydul auf indirektem Wege jodometrisch bestimmt wird.

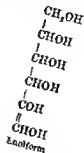
Zu diesem Zwecke wird das Cuprooxyd in saurer Lösung mit Jodsaure im Überschuß oxydiert und deren Überschuß aus der Menge Jod, die aus Jodkalium in Freiheit gesetzt wird, ermittelt, indem das freie Jod mit Thiosulfat titriert wird:



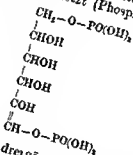
Tanssen



Der Kohlenhydratstoffwechsel
 Zucker in der Lösung vorhanden Zur Erklärung dieser Umwandlung nehmen
 Neuberg und Wohlg¹⁴ die Bildung einer allen drei Zuckern gemeinsamen, un-
 gesättigten Enolform an



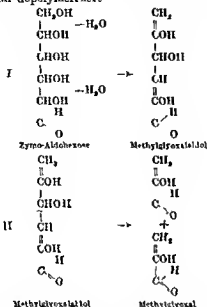
Der Mechanismus dieser Umwandlung wurde von Michaelis und Rona¹⁵ genauer
 studiert Die Bedeutung dieser Umwandlung ist nicht
 klar, da sich auf diese Weise die Vergärung als Einleitung der Gärung ist nicht
 Aus dieser Enolform entsteht wahrscheinlich als weitere Stufe eine Ester-
 verbindung mit Phosphorsäure Man hat bereits frühzeitig festgestellt, daß Zugabe
 von Phosphorsäure die Vergärung beschleunigt (Harden und Young¹⁶) Im
 Verfolg dieser Beobachtung wurde erkannt, daß unter der Einwirkung eines
 Teilvermerkes der Gärung (Euler¹⁷) eine Veresterung des in der hypohetischen
 Enolform vorhandenen Zuckers einsetzt (Phosphatase)



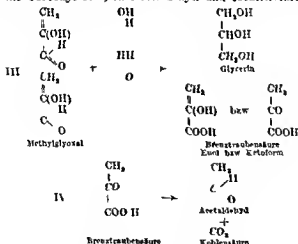
Dieser Phosphorsäureester ist allen dreigährigen Hexosengemeinsam (Young^{18, 19})
 In Wechselwirkung mit dem entsprechenden Spaltferment des Phosphorsäure-
 esters, der Phosphatase, wird der als Zwischenprodukt für den Verlauf der Gärung
 notwendige Ester wieder gespalten und die Phosphorsäure für die Veresterung
 neuer Zuckermoleküle wiederum verfügbar
 monophosphorsäuren bei der Gärung beobachtet (Robinson²⁰) Neuberg¹⁰ ist
 nicht der Ansicht, daß die Phosphorsäureester der Zucker für den weiteren Verlauf
 der Gärung notwendig sind Es bleibt aber die Tatsache bestehen, daß Phosphor-
 saurezusatz die alkoholische Gärung um ein Vielfaches beschleunigt

Der weitere Abbau bei der Gärung geschieht wahrscheinlich durch Halbierung
 des Zuckermoleküls in zwei Teile von je drei Kohlenstoffatomen Nach Embden
 und Wohlg¹⁴ tritt unter Abspaltung von einem Molekül Wasser ein Molekül
 Glycerinaldehyd und ein Molekül Methylglyoxal auf oder es werden von Anfang
 an gleich zwei Moleküle Wasser abgespalten, und es entstehen primär schon
 Erhitzen von Traubenzucker Bemerkenswert ist, daß im Reagenzglas durch
 glyoxal bildet Neuberg²¹ gibt auf Grund einer großen Reihe von Unter-
 suchungen ein Gärungsschema an, bei dem aus dem Methylglyoxal alle
 aufgefundenen Abbauprodukte bei der Gärung entstehen können Merkwürdig
 ist die Tatsache, daß Methylglyoxal selbst nicht gärfähig ist, sondern erst sein

Umlagerungsprodukt, das Diacetylaceton. Nach Neuberg bildet sich zunächst unter Austritt von zwei Wassermolekülen Methylglyoxalaldol, das sich in zwei Moleküle Methylglyoxal depolymerisiert



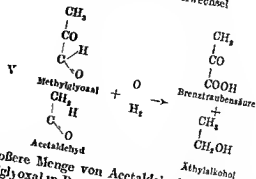
Aus dem Methylglyoxal kann werden Glycerin und Brenztraubensäure durch Cannizzaro (III). Die Brenztraubensäure zerfällt dann durch ein Teilferment der Gärung, die Carboxylase⁴⁴, in Acetaldehyd und Kohlensäure (IV)



Die Entdeckung der Carboxylase durch Neuberg et al. 1937

... aus dem Methylglyoxal entstehen Brenztraubensäure und ein Molekül Äthylalkohol entstehen (V)

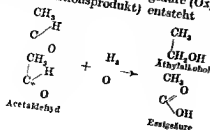
Der Kohlenhydratstoffwechsel



Ist erst eine größere Menge von Acetaldehyd bei der Gärung entstanden, so wird gleich Methylglyoxal in Brenztraubensäure und Äthylalkohol übergeführt, so daß Nr. III der Gleichung, d. h. Glycerin, als Nebenprodukt nicht zu entstehen braucht. In der Tat treten bei der alkoholischen Gärung nur geringe Mengen Glycerin in Erscheinung, so daß die alkoholische Gärung in ihrer Hauptform über Methylglyoxal (Brenztraubensäure), Acetaldehyd, Äthylalkohol verläuft.

Ein gewichtiges Argument für diese von Neuberg aufgestellte Theorie der alkoholischen Gärung kann in der Tatsache erblickt werden, daß es gelingt, die alkoholische Gärung in einem Zwischenstadium, das in der obigen Gleichung III wiedergegeben ist, nach einer bestimmten Richtung abzuleiten. Neuberg⁴⁴ nennt dies „die zweite Form der alkoholischen Gärung“. Setzt man der Gärung ein alkalisches Sulfitlauge zu, so läßt sich der Verlauf der Gärung zur Glycerinbildung abdrängen, während die Ausbeute an Äthylalkohol zurückgeht, ein Verfahren, das während des Krieges von Constein und Ludecke⁴⁵ zur technischen Glycerin-gewinnung ausgebeutet wurde. Die zugesetzte Sulfilauge fängt den Acetaldehyd als Aldehydisulfidverbindung ab, wodurch die in Gleichung V wiedergegebene Aldehydbildung aus Acetaldehyd unmöglich wird. Die Festlegung des Acetaldehyds bewirkt die korrelative Bildung eines Reduktionsproduktes, zu dessen Entstehung der sonst zur Reduktion des Acetaldehyds verwandte Wasserstoff verbraucht wird. Dieses Reduktionsprodukt ist das Glycerin, das aus dem Methylglyoxal nach Gleichung III entsteht. Jedem Molekül des durch die Bisulfitverbindung festgelegten Acetaldehyds entspricht die Bildung eines Moleküls Glycerin. Die interessante Frage, warum erst der Acetaldehyd eine Bisulfitverbindung gibt, und nicht bereits die Brenztraubensäure, findet dann ihre Erklärung, daß das Brenztraubensäurebisulfidprodukt vergarbar ist, während die Acetaldehydbisulfitverbindung nicht vergoren wird (Neuberg und Rein furth⁴⁷, widersprochen von Zerner⁴⁸, der nicht glaubt, daß Brenztraubensäure ein Zwischenprodukt der Gärung ist).

Als „dritte Form der alkoholischen Gärung“ bezeichnet Neuberg die Umleitung des Gärungsprozesses durch alkalische Salze (Kalium, Natriumcarbonat, Kaliumphosphat usw.) (Neuberg und Farber⁴⁹). Durch diese Zusätze wird eine Dismutation bezeichnete Cannizzarische Reaktion ausgelöst, wodurch aus zwei Molekülen Acetaldehyd ein Molekül Essigsäure (Oxydationsprodukt) und ein Molekül Äthylalkohol (Reduktionsprodukt) entsteht.



Man muß zugeben, daß das Auftreten von Glucuronsäure in solchen Spezialfällen nicht als eindeutiger Beweis dafür angeführt werden kann, daß ein beträchtlicher Teil des Zuckers auf diesem Wege abgebaut wird. Es mag aber immer zu denken geben, daß Zuckersäure und höhere Alkoholsäuren beim schweren Diabetes antiketogen wirken (Baer und Blum⁵⁶). Es erscheint durchaus möglich, daß der Zucker, welcher in der Leber zum vollständigen Abbau gewisser Aminosäuren und der Fettsäuren benötigt wird, auf dem Weg, der mit der Glucuronsäurebildung seinen Anfang nimmt, weiter verändert wird.

Gegen die Ansicht, daß bei der Glucuronsäurepaarung die Glucuronsäure das primär gebildete Abbauprodukt des Zuckers ist, das sich erst sekundär mit dem Alkohol paart, führen Sndvik⁵⁷ und E. Fischer⁵⁸ an, daß der Zusammentritt des Zuckermoleküls mit dem Alkohol in glucosidischer Bindung vor der Oxydation der endständigen Alkoholgruppe zur Säure wahrscheinlich wäre. Versuche mit Phenylglucosid (O. Falck⁵⁹) haben keine eindeutigen Ergebnisse gezeigt und jedenfalls die Ansicht E. Fischers nicht vollständig bestätigt. Daß tatsächlich eine Glucosidbindung mit Zucker ohne Glucuronsäure möglich ist, konnte Hamalainen⁶⁰ erweisen, indem er zeigte, daß Santenol sich im Darm zu Santenolglucosid paart. Durch keinen dieser Versuche dürfte die von P. Mayer vertretene Auffassung, daß die Glucuronsäure vor der Paarung als normales Zuckerabbauprodukt gebildet wird, erschüttert sein. Die Entstehung der Glucuronsäure ist nach Untersuchungen von Embden⁶¹ in der Leber zu verlegen.

Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Leber den Zucker auf verschiedene Weise abzuwandeln vermag. Schon hier sei festgehalten, daß der Zuckerabbau in der Muskulatur hinsichtlich der Funktion und der Intermediärprodukte nicht mit dem Zuckerabbau in der Leber gleichzusetzen ist. Es wird später noch auszuführen sein, inwieweit für den Zuckerabbau in der Leber es von prinzipieller Bedeutung ist, daß der Zucker die Stufe des Leberglycogens durchläuft. Diese Frage gewinnt für die Pathologie des Diabetes besondere Bedeutung. Einer der frühesten Befunde des intermediären Stoffwechsels war die Auffindung der Milchsäure als Intermediärprodukt des Zuckerabbaues. Dieser Befund wies darauf hin, daß der Hauptweg des biologischen Zuckerabbaues ähnlich wie bei der Gärung über eine Depolymerisation des aus einer Sechserzucker bestehenden Zuckermoleküls in zwei Körper mit drei Kohlenstoffatomen verlaufen zu lassen war. Man war geneigt, den Auf- und Abbau des Zuckers in zwei Stufen zu unterteilen, die man als „glycolysis“ und „gluconeogenesis“ bezeichnete.

Die Milchsäure

Die Milchsäure ist ja ständig im Blute vorhanden und zwar sind in 100 g Blut 5–15 mg d. Milchsäure nachzuweisen. Bei jeder Muskelarbeit entsteht Milchsäure und auch in Totenstarre befindlichen Muskeln ist reichlich Milchsäure nachgewiesen worden. Embden⁶² und seine Mitarbeiter haben nun im Muskelpreßsaft, der weder Glucose noch eine nennenswerte Menge einfacher Zucker enthält, eine reichliche Milchsäurebildung festgestellt. Da Zuckerzusatz zu Muskelpreßsaft keine Vermehrung der Milchsäure bedingt, nahm Embden als Vorbedingung der Milchsäurebildung eine Substanz an, die zwischen Zucker und Milchsäure rangiert. Embden nennt diese Substanz Lactacidogen. Aus der experimentellen Feststellung, daß gleichzeitig mit der Milchsäurebildung eine Zuckerphosphorsäure Verbindung tritt, schließt Embden, daß das Lactacidogen eine Zuckerphosphorsäure Verbindung sei (Embden⁶³). Nach neueren Untersuchungen von Embden und Zimmermann⁶⁴ ist das Lactacidogen als Monophosphorsäureester der Hexose anzusprechen. Nach den Untersuchungen dieser Autoren ist der Diphosphorsäureester eine Stabilisierungsform.

Eine derartige Zucker Phosphorsaure-Verbindung, als Zwischenstufe der Depolymerisation des Zuckermoleküls, haben wir bereits bei der alkoholischen Gärung in Gestalt einer Hexosediphosphorsäure kennengelernt. In gleicher Weise, wie bei der alkoholischen Gärung, wurde das Zustandekommen der Aufspaltung durch die Lactacidogen zur Voraussetzung. Diese Beobachtung dürfte für den Muskel

bildung aus Traubenzucker sein (Sloss⁶⁶, Kraske⁶⁷, Kondo⁶⁸). Levene und Meyer⁶⁹ haben ein Glucose spaltendes Ferment in den Leukocyten, Magnus-Levy⁷⁰ und Levene⁷¹ in Niere und Leber festgestellt. Die roten Blutkörperchen der verschiedenen Tierarten scheinen in ihren glucolytischen Fähigkeiten nicht eindeutig zu sein, einmal wurden in den Blutkörperchen glucolytische Fähigkeiten gefunden und einmal nicht (Levene und Meyer⁶⁹, v. Noorden jun⁷²). Die Fähigkeit, die Zucker zu zerstören, drückt sich als Spiegelbild zu dem ebenfalls in den verschiedenen Tierarten verschiedenen Zuckergehalt der roten Blutkörperchen aus.

Die Fähigkeit, Milchsäure aus Zucker zu bilden, scheint den verschiedensten Organen zuzukommen. Der Weg, auf dem die Milchsäure aus Zucker oder aus Glucogen entsteht, ist trotz vieler Untersuchungen noch nicht geklärt. Es dürfte wahrscheinlich sein, daß die Art der Milchsäurebildung in den einzelnen Organen verschieden ist. Es ist überhaupt noch unerwiesen, ob die Milchsäure in allen Organen eine intermediäre Zwischenstufe des Zuckerabbaues darstellt, oder ob die

wandlung des Zuckers zu energetischen Leistungen in der Muskulatur, sind wir

Protoplasmen ist". Hiermit war die Grundlage für die in neuester Zeit folgerichtig weitergeführten quantitativen Untersuchungen von Fletcher und Hopkins⁷³ und von Hill und Meyerhof⁷⁴ schon viele Jahre vorher gegeben. Meyerhof⁷⁴ und Hill⁷⁵ konnten zeigen, daß die Muskelkontraktion unter

al
vi
K
ei

Kohlenhydrate nur geringen Schwankungen unterliegt

Der Kohlenhydratstoffwechsel

Der Kohlenhydratstoffwechsel

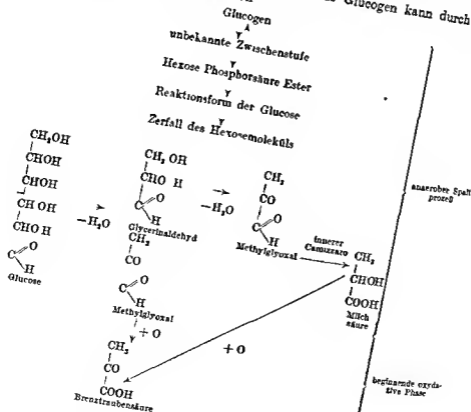
Meyerhof betont ausdrücklich, daß damit nicht erwiesen ist, daß die Milchsaure direkt aus Glycogen entsteht, und der Autor weist darauf hin, daß ein vorheriger Abbau des Glycogens zu Glucose vor der Milchsäurespaltung durchs wahrscheinlich ist. Als Zwischenstufe zwischen dem Glycogen und der Milchsäure kam in erster Linie der bereits bei der Besprechung der Gärung erwähnte Hexosephosphorsaureester in Frage. In ausgedehnten Untersuchungen von Embden^{13, 14} und seinen Schülern wurde durch kristallisierte Derivate dieser Phosphorsaureester identifiziert Meyerhof glaubt, daß das Lactacydogen nicht als Stapelstoff für die Muskelarbeit in Frage kam und nur dem Glycogen eine solche Funktion zuzuschreiben wäre. Wenn man auch Meyerhof hinsichtlich der Frage des Stapelstoffes für die energetischen Leistungen des Muskels zustimmen muß, so erscheint es doch noch ungeklärt, ob der Zucker für seine weitere Verwendung als Energiespender des Muskels die Stufe des Glycogens zwangsläufig durchlaufen muß oder ob gerade in der Muskulatur (im Gegensatz zu anderen besonders der Leber) nicht die einfache Veresterung mit Phosphorsäure genügt, um Milchsäure aus ihm entstehen zu lassen.

Die quantitativen Bedingungen der Milchsäurebildung unter verschiedenen Milchsäurevorstufen hängen von der Beschaffenheit der Vorstufe ab. Die quantitative Milchsäurebildung aus Glucose ist die einfachste, da sie nur eine Stufe von der Glucose entfernt ist. Die quantitative Milchsäurebildung aus Glycogen ist die schwierigste, da sie zwei Stufen von der Glucose entfernt ist. Die quantitative Milchsäurebildung aus Lactacydogen ist die mittlere, da sie eine Stufe von der Glucose entfernt ist.

Die quantitativen Bedingungen der Milchsäureentstehung aus den sog. Milchsäurevorstufen hängen von der Reaktion des Milcheis ab. In stark saurem Milieu ist die Milchsäurebildung gehemmt, in alkalischem Milieu verläuft sie quantitativ.

Der Vorgang der Milchsäurebildung aus Glucogen kann durch folgendes Schema veranschaulicht werden

Glucogen



Aus dieser schematischen Darstellung ist ersichtlich, daß nach Analogie zur Vergärung (s S 254) auch im Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels die Phosphorsäure eine bedeutende Rolle spielt. Wir haben bereits vom Lactacidogen Embdens (s S 258) gesprochen. Es sei hier nochmals festgehalten, daß nur bei Gegenwart von Phosphorsäure im Muskelbrei Kohlenhydrat in Milchsäure umgewandelt wird (Meyerhof⁷⁸, Laquer⁷⁹). Inwieweit beim Abbau des Kohlenhydrats in der Leber die Phosphorsäure notwendig ist, erscheint zweifelhaft, obgleich Neuberg und Gottschalk darauf hinweisen, daß die Gegenwart von Phosphorsäure eine Erleichterung in der Wandlungsfähigkeit der Glucose auch in der Leber schaffe. Für die Leber steht fest, daß sie den Zucker nur dann weiterverwerten kann, wenn er zuerst zu Glucogen aufgebaut wurde. In der Muskulatur scheinen zwei Wege für die Zuckerverwertung möglich zu sein: vorheriger Aufbau zu Glucogen oder vorherige Veresterung mit Phosphorsäure. Es ist noch nicht geklärt, inwieweit für die Veresterung mit Phosphorsäure es nötig ist, daß der Zucker vorher die Stufe des Glucogens durchlaufen muß. Wahrscheinlich

saure
daß
von
saure

als auch Embden⁸¹ und seinen Mitarbeitern gelungen, reichliche Milchsäureproduktion nachzuweisen. Dieser Vorgang wird durch ein Ferment, dem der Name Isoferment gegeben wurde, hervorgerufen. Dieses Ferment kann der Muskulatur durch Extrahieren mit destilliertem Wasser entzogen werden (Meyerhof⁸²).

In unserem Schema ist eine Aufteilung des Sechskohlenstoffgerüsts der Glucose unter Wasseraustritt in zwei Moleküle Methylglyoxal angenommen.

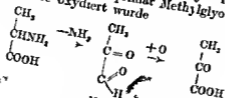
mit Leberbrei oder mittels Durchblutungsversuche. Es waren vor allen Dingen die Untersuchungen von Embden und seiner Schule, die hier grundlegende Beobachtungen zeitigten. Embden, Baldes und Schmitz⁸³ zeigten, daß bei Durchblutung mit d 1 Glycerinaldehyd ein Gemisch von inaktiver und 1 Milchsäure entsteht. Ferner beobachteten diese Untersucher gemeinsam mit Wittenberg⁸⁴ im Durchblutungsversuch die Entstehung von d Sorbose aus d 1 Glycerin

Der Kohlenhydratstoffwechsel

asymmetrischen Kohlenstoffatom sich ändern wurden. Es dürfte viel wahrscheinlicher sein, daß auf dem Wege vom Glycerinaldehyd zur Milchsäure Methyglyoxal entsteht. Hat doch Neuberg¹¹ einerseits, Dakin und Dudley¹² andererseits die wichtige Beobachtung gemacht, daß die Leber und Muskelzellen der Warmblüter ein wasserlösliches Ferment enthalten, welches das Methylglyoxal in Milchsäure, sowohl in die d, l wie auch in die l Form umzuwandeln vermag. Dieses Ferment, welches an dem Molekül des Methylglyoxals eine innere Cannizzarische Reaktion zu vollziehen imstande ist, wird von Neuberg als Ketonaldehydmutase, von Dakin und Dudley als Glyoxalase benannt. Dieses Ferment ist in allen Zellen nach Untersuchungen vor verschiedener Autoren weitverbreitet. Inwieweit derartige Fermente im Organismus optische Aktivität besitzen in dem Sinne, daß sie aus racemischen Körpern optisch aktive Substanzen darzustellen vermögen, oder inwieweit sie eine bereits vorhandene optische Aktivität dem entstehenden Produkt zu induzieren vermögen, ist nach den vorliegenden Untersuchungen (Neuberg, Dakin und Dudley) noch nicht geklärt. Fassen wir unser bisheriges Wissen über die intermediären Zwischenstufen der Glucosespaltung auf dem Wege zur Milchsäure zusammen, so können wir sagen, daß möglicherweise Glycerinaldehyd die erste Stufe ist, mit großer Wahrscheinlichkeit aber das Methylglyoxal die erste intermediäre Spaltprodukt darstellt. Die Milchsäure ist das im Experiment auf tretende und meßbare Stahlsierungsprodukt des Methylglyoxals.

Wir wollen zunächst die weitere Verwertung der in der anaeroben Phase entstehenden Milchsäure und ihre Beziehung zur Resynthese von Zucker nicht diskutieren, sondern auf die intermediären Zwischenprodukte der oxydativen Phase der Milchsäureverbrennung eingehen.

Die Milchsäure selbst erscheint der Oxydation im intermediären Stoffwechsel sehr schwer zugänglich. Es dürfte deshalb nicht sehr wahrscheinlich sein, daß die Milchsäure, die wir ja als Stahlsierungsprodukt des anfallenden Methylglyoxals bei der Zuckerspaltung im Muskel angesehen haben, Ausgangsprodukt für die oxydative Phase der Zuckerverbrennung im Muskel ist. Es dürfte eher wahrscheinlich sein, daß das Methylglyoxal diejenige Substanz darstellt, an der die zur Brenztraubensäure führende Oxydation einsetzt. Für diese Auffassung sprechen auch die Befunde bei der Desaminierung der Aminosäuren (s. S. 94), wo wir nach den Untersuchungen von O. Neubauer¹³, Dakin und Dudley¹⁴ bei der Desaminierung des d Alanins primär Methylglyoxal gebildet und dann erst zur Brenztraubensäure oxydiert wurde.



Jedenfalls die Aminosäuren wie Methylglyoxal i Stoffwechsella ge sauren oder die v ist. Wenn gleich die oxydative Phase ubensäure fi

aldehyd zuckers von nkorper iese des anung ntelles doch

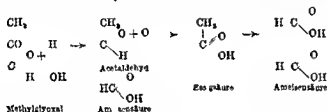
enztraubensäure lativen Abbau gen Bedeutung sein au jeweil Ami mögl arde, d und z aure

abbau verständlich, daß die Ketonssäure auch beim oxydativen Zuckerabbau nicht aus der Alkoholsäure sondern wahrscheinlich aus dem Ketonaldehyd entstehen dürfte.

Der Vollständigkeit halber sei hier noch ein früher von Parnas und Baer²⁰ geäußelter Abbaumodus erwähnt, der von der Milchsäure über Glycerinsäure zur β -Oxybrenztraubensäure zum Glucolaldehyd führen würde. Nach den neuesten Untersuchungen ist dieser Abbaumodus und die mögliche Resynthese der Glucose aus Glucolaldehyd nicht wahrscheinlich. Parnas selbst gibt nach seinen neueren Arbeiten diese Hypothese, welche sich nicht im Experiment erweisen ließ, auf.

Die Brenztraubensäure konnte bisher als Zwischenprodukt des Zuckerabbaues weder im Muskel noch in der Leber nachgewiesen werden.

Magnus Levy glaubt das Entstehen von Brenztraubensäure beim oxydativen Zuckerabbau entbehren zu können, indem er direkt Methylglyoxal unter Wasseraufnahme in Acetaldehyd und Ameisensäure zerfallen läßt:



Es ist gelungen, das weitere Produkt des oxydativen Abbaues, den Acetal-

Anwesenheit von Sauerstoff geknüpft. Besonders interessant ist, daß die Acetaldehydbildung nur durch Glucogen, Hexosephosphorsäureester, Dioxyceton, Glycerinaldehyd und d-Fructose im Muskelbrei sich vermehren ließ, während Milchsäure und Fettsäuren keine Vermehrung des Acetaldehyds nach sich zogen. Gottschalk^{22, 24} zeigt, daß die Ausbeuten an abgefangenem Acetaldehyd dafür sprechen, daß der Acetaldehyd eine obligate Zwischenstufe im oxydativen Zuckerabbau der tierischen Zellen darstellt. Wenn zweifellos auch der Acetaldehyd in der oxydativen Phase der Zuckerverwertung im Muskel auftritt und hierin eine gewisse Analogie mit der Gärung gesucht werden konnte, so dürfte doch gerade in diesem Punkte die wesentliche Verschiedenheit der Zuckerverwertung beim

saure sind wir nicht gut unterrichtet.

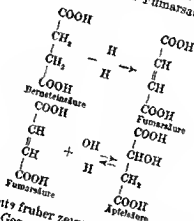
Es ist wahrscheinlich, daß die Lactinsäure durch direkte Oxydation zu Kohlensäure und Wasser verbrannt wird. Dieser vollständige Abbau wäre deshalb bei

Der Kohlenhydratstoffwechsel

werden kann Thunberg setzte Essigsäure unter Ausschluß von Sauerstoff aus gewaschenem Muskelbri zu und stellte fest, daß Methyleneblau, das diesem System zugegeben war, in die Leukoverbindung umgewandelt wurde

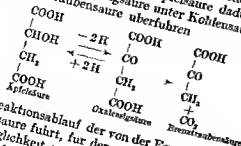


Der Autor legte diesem Versuche die Annahme zugrunde, daß zwei Moleküle Essigsäure unter Reduktion des Methyleneblaus zu Bernsteinsäure zusammen treten wurden Diese hypothetische Annahme Thunbergs wurde kürzlich von Wieland⁸⁸ im Experiment mit Herzmuskelbri und gleichzeitig von Amandus Hahn⁸⁹ im Muskelbri eines Extremitätenmuskels experimentell erwiesen haben fand daß neben Bernsteinsäure sowohl Fumarsäure wie auch Apfelsäure entstehen kann



Einbeck⁸⁸ konnte bereits früher zeigen, daß bei der Einwirkung von Muskelbri auf Bernsteinsäure bei Gegenwart von Sauerstoff zwei Vorgänge sich abspielen der eine Vorgang führt unter Dehydratierung zur Fumarsäure der andere unter Addition von Wasser zur Apfelsäure Zwischen Fumarsäure und Apfelsäure besteht ein reversibler Gleichgewichtszustand (Battelli und Stern⁹⁰). In wieviel beiden Vorgängen ein spezifisches Ferment zugrunde liegt kann nicht entschieden werden

Nachdem P Mayer¹⁰⁰ gefunden hat daß Oxalessigsäure im Muskelbri in 1 Apfelsäure übergeht war es vorstellbar daß auch der umgekehrte Weg von der Apfelsäure zur Oxalessigsäure möglich ist Eine besondere Bedeutung wurde dieser Umwandlung der Oxalessigsäure in Apfelsäure dadurch bekommen daß tatsächlich tierische Gewebe Oxalessigsäure unter Kohlensäureabspaltung außer ordentlich leicht in Brenztraubensäure überführen



Sollte sich dieser Reaktionsablauf der von der Essigsäure über die Bernsteinsäure zur Brenztraubensäure führt, für den intermediären Stoffwechsel bewahren, so wäre eine Möglichkeit gegeben von der aliphatischen Fettsäurereihe zu Kohlenhydraten zu gelangen da die Essigsäure in gleicher Weise ein unter

mediates Abbauprodukt des Kohlenhydrats und des Fettstoffwechsels ist Solange diese Möglichkeit nur ein Theorem (Knoop¹⁰¹) ist, ist das tatsächliche Vorkommen dieser Reaktion im intermediären Stoffwechsel noch unter Beweis zu stellen

Wir haben gesehen, daß die meisten Untersuchungen über die intermediären Zwischenstufen des Zuckerabbaues mit Muskelbrei ausgeführt wurden und daß nur ein kleiner Teil der Untersuchungen an der überlebenden Leber vorgenommen wurde. Man hat ohne weiteres postuliert, daß der Abbau des Kohlenhydrates in der Muskulatur den gleichen Gesetzen unterworfen sei wie in der Leber, und daß hier wie dort die gleichen Zwischenprodukte (Glycerinaldehyd, Methylglyoxal, Acetaldehyd) auftreten. Diese Zwischenprodukte wurden auch tatsächlich in der überlebenden Leber als auch im Muskel bei der Zuckerabau in der Leber

Zucker-
wertung in der
Leber

mit den Enzymen der Muskulatur lediglich zu energetischen Zwecken erfolgt, während in der Leber der Zuckerabbau eine besondere stoffliche Bedeutung haben dürfte, da an die Zuckerverbrennung in der Leber der Abbau gewisser Aminosäuren (Tyrosin, Phenylalanin, Leucin) und der Fettsäuren geknüpft ist. Das Kohlenhydratmolekül ist als solches, wie wir gesehen haben, für die Leber und für die Muskulatur nicht verwertbar, in der Leber muß es erst zum Polysaccharidmolekül aufgebaut werden, um den für dieses Organ adäquaten, reaktionsfähigen Zucker zu liefern. In der Muskulatur muß Phosphorsäure gegenwärtig sein, damit aus der Glucose Milchsäure entsteht. Embden¹⁰²

oder oxydativen Phase des Zuckerabbaues zu suchen sondern dürfte in der

die Phosphorsäureester der Glucose die Reaktionsform liefert. Liegt die Fähigkeit des Organismus, Glucose zu bilden, aus krankhaften Veränderungen darnieder, so kann in der Leber die Reaktionsform nicht mehr gebildet und Kohlenhydrat nicht mehr abgebaut werden. In der Muskulatur hingegen steht auch bei krankhafter Einschränkung der Glucosebildung noch ein weiterer Weg, die Reaktionsform zu erzeugen, offen, der über die Phosphorsäureester

durch diese Annahme
ist verständlich, daß
trotz Versagens der

Kohlenhydratverwertung in der Leber, Muskelbewegungen die nur durch

Muskulatur die Intermediärprodukte der Aufspaltung der Sechskohlenstoffkette der Glucose die gleichen sind, daß aber die Sechskohlenstoffkette der Glucose die

Seit langem nimmt man an, daß die Sechskohlenstoffkette der Glucose die gleiche ist, wie die Sechskohlenstoffkette der Glucose, die in der Leber abgebaut wird. Es ist, daß die Re-synthese

Resynthese
von Glucose
im Muskel

vom Glycerinaldehyd (Embden¹¹, Parnas¹²) oder Methylglyoxal (Dakin und Dudley¹³) ihren Anfang nehmen, sei es, daß man ein intermediäres Auftreten von Glucosalddehyd (Parnas und Baer¹⁰) oder Formaldehyd* (Orube¹⁴) als durchaus unbewiesen ist, bei dem oxydativen Abbau annimmt, so stimmen doch die meisten Untersuchungen überein, daß Teile der intermediär anfallenden Zwischenprodukte nicht verbrannt werden, sondern zum ursprünglichen Molekül wieder zusammenreten. Eine gesicherte experimentelle Grundlage für die Resynthese aus dem anfallenden Zwischenprodukt erbrachten die quantitativen Untersuchungen von Meyerhof¹⁵. Dieser Autor konnte zeigen, daß erhebliche Mengen der bei der Muskelkontraktion anfallenden Milchsäure verschwinden, ohne daß die Atmung d. h. der Sauerstoffverbrauch, ein Verbrennen dieser Substanz anzuzeigen würde. Die Milchsäure kann demnach nicht verbrannt und ihr Verschwinden nur durch einen Wiederaufbau des ursprünglichen Zuckermoleküls aus Milchsäure erklärt werden. Nach Meyerhof¹⁵ verschwinden drei Viertel nach Hartree und Hill¹⁶ vier Fünftel bis fünf Sechstel der anfallenden Milchsäure zur Resynthese während ein Fünftel (nach Hartree und Hill ein Fünftel bis ein Sechstel) der Milchsäure durch Verbrennung für die Resynthese nötige Energie liefert. Die Diskussion, ob die Energie für die Resynthese ausschließlich durch Verbrennung eines Teiles der Milchsäure geliefert werden kann wird in dem Kapitel „Kohlenhydratbildung aus Fett“ (§ 272) geführt werden. Hier sei nur der Tatsache Rechnung getragen, daß der größte Teil der durch anaerobe Spaltung anfallenden Milchsäure wieder zur Resynthese verwendet wird. In der Muskulatur ist die Resynthese von Zucker und Glucose durch die grundlegenden Untersuchungen von Meyerhof¹⁵ bewiesen. Inwieweit eine derartige Resynthese in der Leber stattfindet ist noch unentschieden. In der Muskulatur liefert und rasch wieder als Ausgangsmaterial durch Oxydation der Milchsäure oder vielleicht auch durch andere oxydative Prozesse entstehen zu lassen. In anderen Organen die ihre Energie nicht nur durch Abbau der Kohlenhydrate sondern durch irgendwelche Oxydationen beziehen durften, wird die Notwendigkeit der Resynthese des Ausgangsmaterials zurücktreten. Aus diesem Grund erscheint es wahrscheinlich, daß der Zuckerabbau in den meisten Organen bei den Endprodukten der Leber in allen Fällen vollständig durchgeführt wird und bis zu dem Zeitpunkt der Resynthese auch in anderen Organen vorhanden, da es sich bei den Reaktionen des Zuckers abbaues um Gleichgewichtsreaktionen handelt. Es scheint aber auch in diesem Punkte eine Sonderstellung der Kohlenhydratabbau zu haben zu sein, die am besten dadurch ausgedrückt wird, daß in der Muskulatur das Kohlenhydrat als alleinige Betriebsubstanz für die Muskelzuckung angesehen ist, während in den anderen Organen die benötigte Energie durch Atm. der verschiedenen Nährstoffe geliefert werden kann.

Wie haben mit der Darstellung des Abbaues des Zuckermoleküls im intermedialen Stoffwechsel der Magen Darm Kanal vorgegriffen.

Das wichtigste Kohlenhydrat der Nahrung ist die Stärke (chemische Eigenschaften s § 249). Stärke wird vorzugsweise in Gestalt von Brotstärke und

Schicksale der Kohlenhydrate im Magen Darmkanal.

* Nach der A. v. Bayerschen Hypothese geht die Zuckerbildung in der Pflanze durch Reduktion der Kohlenäure zu Formaldehyd und durch Kondensation des gebildeten Formaldehyds zum Zucker vor sich. Die Zuckerbildung im Pflanzenreich geschieht unter dem Einfluß des Lichtes.

Sekret der Mundhöhle und im Dünndarm, wohn sie vom Pankreas secerniert werden, vorhanden. Auch in anderen Körpersäften wurden diastatische Fermente gefunden, jedoch besorgt das Sekret der Mundhöhle und besonders das Pankreassekret den wesentlichen Teil der Verzuckerung der Stärke.

Die Disaccharide Rohrzucker und Milchzucker werden ebenfalls durch die gleichen diastatischen Fermente in ihre einfachen Bausteine einerseits in Glucose und Fructose, andererseits in Glucose und Galaktose zerlegt. Der Magen-Darm-Kanal hat für den Stoffwechsel der Kohlenhydrate die Aufgabe, die spezifische Struktur des pflanzlichen Polysaccharids durch diastatische Fermente aufzuheben und so dem intermediären Stoffwechsel einfache Zucker, die Monosaccharide, zuzuführen. In gleicher Weise, wie das artfremde Eiweiß durch die tryptischen Fermente ihrer spezifischen Struktur verlustig geben und in einfache Aminosäuren zerlegt werden. Auf diese Weise strömen dem Pfortaderblut nur die Monosaccharide Traubenzucker Fruchtzucker, Galaktose und eventuell Mannose zu. Die Leber ist dadurch in der Lage, aus dem Pfortaderblut ihr eigenes, tierisches Polysaccharid das Glucogen, zu bilden.

Leberglucogenbildung

sein konnte, in Gestalt der enolierten Glucose Ausdruck. Auch die Galaktose kann als Glucogenbildner fungieren. Bei diesem Vorgang muß zuerst eine stereische Umlagerung am Molekül vor sich gehen. Es ist bekannt, daß die Stereokinasen mit Recht die Fekischen Li-
chieden wer-
zuckern Glucogen besser gebildet wird, spricht für die Ansicht, daß dem Glu

synthetisieren erscheint an eine vitale Tätigkeit der Leber gebunden zu sein und im durchströmten toten Organ sich nicht reproduzieren zu lassen (E. J. Lesser¹²⁰). Inwieweit diese Unmöglichkeit, Leberglucogenbildung im durchströmten Organ nachzuweisen, nicht durch eine im toten Organ überwiegende Diastasewirkung verursacht wird, kann nicht entschieden werden.

Das Glucogen wird in schwachen Massen in den Leberzellen abgelagert und kann bis 14% des Organgewichtes ausmachen. Für die Bildung des Glucogens ist das endokrine Sekret des Pankreas nötig. Man glaubte, daß durch das Inkret des Pankreas lediglich eine Steigerung des Glucogens hervorgerufen wurde, es

scheint aber das Wesentliche des inkretorischen Vorganges das Auslösen der Synthese des Glucogens und die damit verbundene Umwandlung der glucosebildenden Kohlenhydrate zu sein. Über den Mechanismus, der durch Insulin an gelösten Leberglycogensynthese wissen wir noch sehr wenig.

Als Glucogenbildner kommen nach Cremer¹¹² alle gärlähigen Sechskohlenstoffzucker in Frage, Traubenzucker, Fructose, Galaktose oder Mannose liefern Glucogen, und zwar immer das gleiche Glucogen. Polysaccharide, die intravenös zugeführt werden, sind im Gegensatz zu den Monosacchariden keine Glucogenbildner da die Glucogenbildung ist es interessant daß Voraussetzung hat für die Theorie der Glucogenbildung nur Monosaccharide zu anah, intravenös zugeführt kein Glucogen machen. Außer den geläufigen Hexosen kann aus allen Zuckerabbauprodukten des Glucogen bisher Methylylglaxal, Brenztraubensäure, Milchsäure, Glycerinaldehyd, Dioxyacetone werden. Sogar aus den Alkoholen der Sechskohlenstoffreihe (Mannit, Sorbit eigene Versuche¹¹³) kann Glucogen werden. Auch Pentosen sollen zur Leber Glucogenbildung führen können. Der Chemismus dieses letzteren Vorgangs kann nicht ohne weiteres erklärt werden.

Dem synthetischen Prozeß des Glucogenaufbaues ist in der Leber ein diastatischer Prozeß gegengeschaltet. Das Merkwürdige dieses diastatischen Prozesses ist die Tatsache, daß Glucogenablagerung und Glucogendiataseierung in der gleichen Zelle erfolgen. Lesser¹¹⁴ hat durch eingehende Untersuchungen diese merkwürdige Tatsache aufzuklären versucht. Lesser glaubt, daß das Glucogen von dem diastatischen Ferment (Glucogenase) in der Zelle räumlich getrennt sei. Die räumliche Trennung und das Heranbringen des Fermentes an das Substrat soll durch wechselnden Quellungs- und Kontraktionszustand der Zelle zustand sei abhängig von der Konzentration der Zellkolloide bedingt sein. Quellung trennt, Entquellung vereint Substrat und Diastase. Der Quellungs- und Kontraktionszustand der Zelle wird durch den osmotischen Druck, die Ionenkonzentration, die Konzentration gewisser Ionen, wobei der Wasserzustand eine Rolle spielt, bestimmt. Nach Macleod¹¹⁵ gibt es kein Ferment, das empfindlich gegen Reaktionsänderungen ist als die Diastase. Die optimale Reaktion ist auf der sauren Seite des Neutralisationspunktes. Obgleich das tatsächliche pH exakt nicht angegeben werden kann so ist nach den vorliegenden Untersuchungen der außerordentliche Einfluß von Säuren auf die Glucogenspaltung in allen Organen augenscheinlich. Diese Beobachtung erklärt auch die rasche Glucogenspaltung nach dem Tode, die sog. postmortale Glucogenspaltung. Bei diesem Vorgang spielt die Milchsäure die Hauptrolle als Säure. Es ist nahelegend, auch bei klinischen Zuständen, wie Stauungszuständen, Asphyxie, an derartige Verschiebungen des Ionengleichgewichtes durch Pharmaka und besonders durch endogene Einwirkung auf diese nervösen Organe auf das periphere Nervensystem und seine Endorgane durch endokrine Sekrete (durch Adrenalin ist eine Verschiebung des Ionengleichgewichtes nachgewiesen) wird eine diastatische Wirkung auf das Glucogen ausgelöst.

Auf die besonderen Funktionen des vegetativen Nervensystems und der endokrinen Organe für den Kohlenhydrathaushalt soll später noch ausführlich eingegangen werden.

Den Vorgang der Neubildung des Glucogens aus Zucker oder Zuckerabbauprodukten heißt man Glucogenie. Die Entstehung des Glucogens aus Nicht-Kohlenhydraten wird als Gluconeogenie bezeichnet. Die Gluconeogenie ist Gegenstand eingehendster Untersuchung gewesen und ist ein Teil der 116

E.

eine Zuckerbildung aus Nicht-Kohlenhydraten einwieweit durch ein Ansteigen des Glucogens oder des Zuckers in der Durchströmungsflüssigkeit als Beweismittel galt;

2 Glucogenanhaftung im lebenden Tiere nach Fütterungsperioden mit kohlenhydratfreier Ernährung,

3 Klinische Versuche am Diabetes-kranken, wobei bei einseitiger Ernährung mit Nicht-Kohlenhydraten ein Anstieg des Harnzuckers auf eine Kohlenhydratbildung aus Nicht-Kohlenhydraten schließen läßt

Die Zuckerbildung aus Eiweiß ist lange Zeit eine heftige Streitfrage gewesen. Sie kann heute als allgemein anerkannt bezeichnet werden. E. Pflüger¹¹¹, der eifrigste Verfechter der Ansicht

Kohlenhydrat
bildet aus
Eiweiß.

der

	Zahl der Hunde	% Glucogen		
		Leber	Muskeln	
1	10	0.07	0.195	Tötung 7 Stunden nach der letzten Injektion
2	35	1.1	0.28	" 24 " " " " "
3	27	2.3—2.4	0.22—0.31	(0 Futter)
4	9	6.48	1.0	8 Stunden nach 1 mal 400 Kabeheu
5	16	0.22	0.25	nach mehrtägiger reichlicher Kabeheu- fütterung nach Schweineeschmalzfütterung

Schon lange vor diesen Versuchen Pflügers war E. Kütz¹¹² (1875) und vor allem B. Naunyn und seine Schule auf Grund der Verhältnisse beim Diabetes

telle
auch
Zeit
in ihrem quantitativen Ausmaß gewürdigt

Die einzelnen Aminosäuren, welche als Muttersubstanzen für die Zuckerbildung in Frage kommen, sind besonders durch die Stoffwechselversuche von Embden¹¹⁰ und seiner Schule an der überlebenden Leber aufgezeigt worden. Es sind im wesentlichen alle Aminosäuren Glucogenbildner, da die meisten Aminosäuren Alanin, das nach der Deaminierung Brenztraubensäure und Milchsäure gibt, vorgebildet enthalten.

Minkowski hat die Zuckerausscheidung und die Stickstoffausscheidung im Harn in zahlenmäßige Beziehung gebracht, indem er als Quotient D/N, die ausgeschiedene Extrazuckermenge, mit dem Harn Stickstoff in Relation bringt. Als Extrazucker bezeichnet man beim experimentellen wie auch beim richtigen Diabetes mellitus diejenige Zuckermenge, welche über die Menge des in der

Quotient D/N

scheint aber das Wesentliche des inkretorischen Vorganges das Auslösen der Synthese des Glucogens und die damit verbundene Umwandlung der glucogenbildenden Kohlenhydrate zu sein. Über den Mechanismus, der durch Insulin ausgelöst wird, wissen wir noch sehr wenig.

Als Glucogenbildner kommen nach Cremer¹¹¹ also garfähigen Sechskohlenstoffzucker in Frage, Traubenzucker, Fruktose, Galaktose oder Mannose. Intra- und extravenös zugeführt werden sie im Gegensatz zu den Monosacchariden keine Glucogenbildner da die Glucogenbildung als Bausteine nur Monosaccharide zur Voraussetzung hat. Für die Theorie der Glucogenbildung ist es interessant daß Fringsheim und H. v. Hoßlin¹¹² zeigen konnten, daß Maltose und Maltoseanhydride die man doch als diastatische Abbauprodukte des Glucogens betrachtet intravenös zugeführt kein Glucogen machen. Außer den geläufigen Hexosen kann aus allen Zuckerabbauprodukten Glycerinaldehyd, Diaceton, Methylglyoxal, Brenztraubensäure, Milchsäure, rucklings Glucogen gebildet werden. Sogar aus den Alkoholen der Sechskohlenstoffreihe (Mannit, Sorbit, eigene Versuche¹¹³) kann Glucogen werden. Auch Pentosen sollen zur Leberglucogenbildung führen können. Der Mechanismus dieses letzteren Vorganges kann nicht ohne weiteres erklärt werden.

Dem synthetischen Prozeß des Glucogenaufbaues ist in der Leber ein diastatischer Prozeß gegengeschaltet. Das Merkwürdige dieses diastatischen Prozesses ist die Tatsache daß Glucogenablagerung und Glucogendiastase in der gleichen Zelle erfolgen. Lesser¹¹⁰ hat durch eingehende Untersuchungen diese merkwürdige Tatsache aufzuklären versucht. Lesser glaubt, daß das Glucogen von dem diastatischen Ferment (Glucogenase) in der Zelle räumlich getrennt sein soll durch wechselnden Quellungs- und Kontraktionszustand der Zelle. Der Quellungs- und Kontraktionszustand der Zelle wird durch die Konzentration gewisser Ionen, wobei der Wasserstoffionenkonzentration eine ausschlaggebende Rolle zufällt. Nach Macleod¹¹⁴ gibt es kein Ferment, das empfindlicher gegen Reaktionsänderungen ist als die Diastase. Die optimale Reaktion ist auf der sauren Seite des Neutralisationspunktes. Obgleich die tatsächliche pH exakt nicht angegeben werden kann so ist nach den vorliegenden Untersuchungen der außerordentliche Einfluß von Säuren auf die Glucogenspaltung in allen Organen augenscheinlich. Diese Beobachtung erklärt auch die rasche Glucogenspaltung nach dem Tode, die sog. postmortale Glucogenspaltung. Bei diesem Vorgang spielt die Milchsäure die Hauptrolle als Säure. Es ist nahelegend, auch bei klinischen Zuständen, wie Stauungszuständen, Asphyxie an derartige Verschiebungen des Ionenmilieus und ihre Auswirkung auf den Glucogenbestand der Organe zu denken. Auch durch exogene Einwirkungen auf das periphere Nervensystem und seine Endorgane durch Pharmaka und besonders durch endogene Einwirkung auf diese nervösen Organe durch endokrine Sekrete (durch Adrenalin ist eine Verschiebung des Ionengleichgewichtes nachgewiesen) wird eine diastatische Wirkung auf das Glucogen ausgelöst.

Auf die besonderen Funktionen des vegetativen Nervensystems und der endokrinen Organe für den Kohlenhydrathaushalt soll später noch ausführlicher eingegangen werden.

Den Vorgang der Neubildung des Glucogens aus Zucker oder Zuckerabbauprodukten heißt man Glucogenie. Die Entstehung des Glucogens aus Nicht-Kohlenhydraten wird als Gluconeogenie bezeichnet. Die Gluconeogenie ist Gegenstand eingehendster Untersuchung gewesen und ist ein Teil der all-

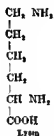
Manche Autoren nehmen an, daß das Eiweiß über das im Eiweißmolekul

..

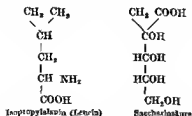
bekannt

Der Ort der Umbildung der Eiweißbruchstücke in Zucker wird in die Leber verlegt. Auf die Versuche von Embden¹²⁰ und seiner Mitarbeiter, welche an Durchblutungsversuchen diesen Nachweis zu führen versuchten, wurde bereits bei Besprechung der Vorstufen des Glucogens hingewiesen.

In früheren Zeiten glaubte man die Zuckerbildung aus Eiweiß mit dem in den meisten Eiweißkörpern vorgebildeten Kohlenhydrat, dem Glucosamin zu erklären. Überraschenderweise hat man gefunden, daß das Glucosamin im Tierkörper überhaupt nicht in Glucose oder Glucogen übergeht, zudem wurden die in den verschiedenen Proteinarten enthaltenen Glucosaminmengen (Casein enthält z. B. überhaupt keine Kohlenhydratgruppe) nicht ausreichen, um die Höhe der Zuckerbildung aus Eiweiß zu erklären. Man sah weiterhin das Lysin, dessen Kohlenstoffskelet mit dem des Zuckers identisch ist, als die Mutter-substanz der Zuckerbildung aus Eiweiß an.



Laßt man auf Traubenzucker Calciumhydroxyd einwirken, so entsteht die Saccharinsäure. Die Ähnlichkeit des Kohlenstoffskelets der Saccharinsäure mit dem des Leucins veranlaßte Tr. Müller, an die Möglichkeit eines solchen Überganges von Leucin über Saccharinsäure zu Traubenzucker zu denken.



Diese Annahme ist unbewiesen und auch nach unseren heutigen Ansichten nicht sehr wahrscheinlich. Es muß vielmehr aus dem Eiweißmolekul der Weg zum

gab Minkowski¹²¹ etwa 28 an. Die neueren Untersuchungen von Markowitz¹²² zeigen etwas niedrigere Zahlen. Die Untersuchungen beim menschlichen Diabetes zeigten bei der Bestimmung des D N so große Schwankungen, daß die Ergebnisse nur mit größter Vorsicht zu bewerten sind. Der Grund dieser divergierenden Angaben beim menschlichen Diabetes von Rumpf¹²³ angefangen bis zu den neueren amerikanischen Angaben (Allen¹²⁴ Janney¹²⁴ Du Bois¹²⁴) ist in der Ungleichmäßigkeit der Versuchsbedingungen zu erblicken. Bei den älteren der Ungleichartigkeit wurde meistens eine Diät mit Kohlenhydratzulage gereicht, während die Amerikaner nach einer Hungerperiode oder wenigstens bei einer vollständigen kohlenhydratfreien Kost untersuchten und so Versuchsbedingungen schufen, unter denen tatsächlich eine Eiweißzulage in ihrer Beziehung auf die Zuckerbildung eingebracht eindeutig zu beurteilen ist. Die amerikanischen Untersuchungen (Lusk Allen Du Bois¹²⁴) fanden in Analogie zum Phlorrhizindiabetes D N Quotienten von 3.65—3.97. Der höchstmögliche Quotient der Zuckerbildung aus Eiweiß ist nach Falta¹²⁵ 6.62, eine ähnliche Zahl (6.37) errechnet auch Geelmuysen¹²⁷. Rubner¹²⁸ zieht den Wert für die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes bei seiner Berechnung des D N meines Erachtens in unbegrenzter Weise ab und kommt zu der Zahl 4.97. Wenn wir uns rechnerisch verhalten, wieviel Zucker theoretisch aus Eiweiß gebildet werden konnte, so enthalten

100 g Eiweiß 16 g N und 51.8 g C
Da fast aller Stickstoff als Harnstoff ausgeschieden wird, so setzen wir
16 g N = 34.3 g Harnstoff, der 6.8 g C enthält
Es bleiben für die Zuckerbildung

45 g C = 112 g Glucose
Der höchstmögliche Wert von D N wäre demnach $112 : 16 = 7.1$. Dieser hohe Wert kann nicht als Standardwert gelten, da sicherlich nicht die gesamte Kohlenstoffzahl des Eiweißes in Zucker umgewandelt wird. Die praktischen Zahlen dürften zwischen 4.0—6.5 liegen. Aus 100 g Eiweiß errechnen die Amerikaner 80 g Zucker, die deutschen Autoren 100 g Eiweiß = 64 g Zucker. Aus diesen Ausführungen ist zu ersehen, daß der Quotient D N schon rein theoretisch nicht vollgültig ist. Zu den rein theoretischen Bedenken für die Besonderheiten des Diabetes kommt noch die Schwierigkeit für die besondere Arbeit geleistet und Zucker umgesetzt, so daß die Menge des Extrazuckers in der Ausscheidung nicht ganz erfaßt ist. Ferner ist die Stickstoffausscheidung nicht unter allen Umständen der gesamten umgesetzten N haltigen Substanzen, es konnte Stickstoff retiniert werden. Aus diesen Gründen Versuchszeit retinierter Stickstoff retiniert werden. Aus diesen Gründen hat der Quotient D N als quantitativer Anzeiger für die Zuckerbildung aus Eiweiß an Beweiskraft eingebüßt. Es soll aber nicht verkannt werden, daß der Quotient D N zu einer Zeit, wo die Frage der tatsächlichen Zuckerbildung aus Eiweiß gewesen ist, so daß die kliniker lange vor den Physiologen darauf hinweisen konnten, daß bei kohlenhydratfreier Kost die Zuckerausscheidung in einer gewissen Relation zur Stickstoffausscheidung verläuft und nur durch eine Zuckerbildung aus Eiweiß erklärt werden konnte. Es wird bei der Beurteilung der Schwere der diabetischen Krankheit darauf zurückzukommen sein, daß der Quotient D N kein geeigneter Maßstab für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung aus den schon hier dargelegten Gründen sein kann.

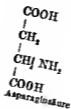
Versuchen die Arbeiten der Zuntzschule indem sie trotz verschiedener Er-
 fahrungen die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate durch Verbrennen von Leberglycogen
 für die Muskularbeit erforderlichen Energie und der spezifisch dynamischen
 Wirkung des Eiweißes zusammensetzt Krogh und Lindhard bestimmten beim
 Menschen den Energieverbrauch pro Arbeitseinheit Hierbei zeigte sich ein
 Verbrauch von 41 Cal pro Arbeitseinheit bei Kohlenhydratkost und 452 Cal
 bei Fettkost d. h. ein Verlust von 93% In wiederholten Versuchen schwankte
 dieser Wert von 98—144% Krogh und Lindhard warnen aus dem
 beträchtlichen Energieverlust bei Fettkost Schlüsse auf eine Kohlenhydratbildung
 aus Fett zu ziehen Derartige summarische Rechnungen wie sie Chauveau
 und Kaufmann anstellten und für die Kohlenhydratbildung aus Fett 30%
 (Zuntz 24%) errechneten dürfen in Fragen des intermediären Stoffwechsels
 nicht als Beweis angeführt werden Wie leicht man durch summarische Be-
 rechnung zu Fehlresultaten kommen kann erweisen Krogh und Lindhard
 durch Aufstellung einer Berechnung wonach 1 Mol Fett durch Addition von
 21 Mol CO_2 und 23 Mol H_2O in 12 Mol Zucker verwandelt werden konnte

bedeuten als den Energieverlust den die Umwandlung dieser Brennstoffe in
 Kohlenhydrate verursacht Geelmuyden¹³⁷ glaubt daß die Energie für die Um-
 wandlung des Fettes in Kohlenhydrat durch Verbrennen von Leberglycogen
 geliefert wird für den
 und für
 aus stofflichen Gründen

Diese Ausführungen zeigen daß wir den Energieverlust bei Fettverbrennung
 der an Pspirationsversuchen am Gesamtindividuum gefunden wurde weder
 rechnerisch noch experimentell als Beweis für die Umwandlung von Fett in
 Kohlenhydrat auführen können
 Man mochte glauben daß die Versuchsbedingungen bei Gaswechsel
 untersuchungen am überlebenden Muskel eindeutiger sind als bei Versuchen mit
 verschiedener Ernährung am Gesamtorganismus und daß bei derartigen Respi-
 rationsversuchen leichter zu entscheiden sei durch welche Energiequelle die
 Muskularbeit gespeist wurde Leider ist aber das Gegenteil der Fall
 Die P
 untersuch
 (Stromun
 und ande
 mann¹³⁸
 ob Kohlenhydrate oder Fett im Muskel verwertet werden beigezogen werden
 können

Der Kohlenhydratstoffwechsel

Eingabe von 20 g Asparaginsäure fanden sie 12,24 g Extrazucker. Diese Zahl zeigt, daß von der Asparaginsäure drei Kohlenstoffatome für die Zuckersynthese in Anspruch genommen wurden.



Ein ähnlicher Befund wurde von diesen Autoren auch für die Glutaminsäure erhoben.

Alle Aminosäuren mit geraden Ketten liefern Zucker in der Menge wie sie durch 3 teilbar sind. Die Angaben über die zuckerbildende Fähigkeit der Aminosäuren mit verzweigten Ketten sind nicht eindeutig. Die zyklischen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan sind keine Zuckervorstufen, hingegen wurde aus Protein eine Zuckerbildung beobachtet. Wir sehen, daß aus dem größten Teil der Eiweißspaltstücke auf dem Wege über die Dreier Kohlenstoffketten Zucker gebildet werden kann, daß aber für die Berechnung der Zuckerbildung aus Eiweiß nicht der gesamte Kohlenstoffgehalt des Eiweißmoleküls in Rechnung gesetzt werden darf. Die oben angeführte Zahl (Fr. Müller) 100 g Eiweiß = 64 g Zucker dürfte den Verhältnissen am besten gerecht werden.

Die Kohlenhydratbildung aus Eiweiß ist heute auf Grund der experimentellen Feststellungen und auf Grund vieler Beobachtungen an Diabeteskranken erwiesen. Im Gegensatz hierzu ist die Frage der Kohlenhydratbildung aus Fett für den tierischen Organismus noch sehr strittig.

Kohlenhydratbildung aus Fett

Die Wahrscheinlichkeit der Kohlenhydratbildung aus Fett hängt eng mit der Frage des Brennmaterials für die Muskelarbeit zusammen. Aus diesem Grunde müssen wir zunächst für unsere Überlegungen uns mit der Frage beschäftigen, aus welchem Brennmaterial wird die Muskelarbeit gewährleistet? Wurde sich beweisen lassen, daß für die Arbeit der Muskulatur, die in Ruhe etwa 40% des Gesamtumsatzes beträgt und in der Arbeit um ein Vielfaches ansteigt, nur die „Verbrennung“ von Kohlenhydrat in Betracht kommt, so wäre hier recht nerisch ein Beweis für die Bildung von Kohlenhydrat aus Fett gegeben.

Chauveau und Kaufmann¹²⁹ waren die ersten, welche annehmen, daß Kohlenhydrate die einzige Energiequelle für die Muskelarbeit sind. Bei Hunger und Arbeit wird das Depotfett verbraucht. Das Fett ist hierbei den Kohlenhydraten calorisch nicht äquivalent. Es wird etwa 30% verloren, die nach Ansicht Chauveaus¹³⁰ durch die oxydative Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate verbraucht werden. Bei nüchternen oder mit Fett gefütterten Tieren ist der R Q (respiratorische Quotient) in der Arbeit 0,95, in Ruhe nach der Arbeit 0,74—0,67. Chauveau¹³¹ zieht aus diesen Zahlen den Schluß, daß die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat in der Ruhe geschähe.

Den Anschauungen und Experimenten von Chauveau und Kaufmann widersprechen Zuntz¹³² und seine Mitarbeiter. Kohlenhydrate und Fett konnten sich bei der Arbeit in calorisch äquivalenten Mengen ersetzen. Die 30% Mehrumsatz wurden von Zuntz nicht gefunden. Obgleich Zuntz annimmt, daß im Muskel Kohlenhydrate und Fett verbrennen, zieht er doch die Möglichkeit einer Kohlenhydratbildung aus Fett in Betracht, da der R Q in der Erholungsphase niedriger ist. Zuntz zeigt aber auch, daß der R Q in derartigen Versuchen nicht eindeutig zu werten ist, sondern weitgehend vom Ernährungszustand des Versuchsindividuums abhängt. Benedict und Cathcart¹³³ bekräftigen mit ihren

in anderen Organen gebildet ist, wurde sich zeitlich den plötzlich auftretenden Bedürfnissen an Betriebssubstanz im Muskel kaum anpassen können.

Die alte Frage der Verwertbarkeit von Kohlenhydrat und Fett im Muskel erscheint in neuem Gewande. Die Muskelsubstanz des Muskels ist ausschließlich Zucker eines Nährstoffes die Betriebssubstanz des Muskels ist ausschließlich Zucker. Da aber bei der Zuckung das Kohlenhydrat nicht vollständig abgebaut, nicht „verbrannt“ wird, sondern lediglich durch Spaltung in kleinere Moleküle, nicht seiner Energie abgibt, können die niedermolekularen Spaltstücke wieder zum Ausgangsmaterial zusammengefügt werden. Die für die Aufladung zum großen Molekül benötigten Energiemengen könnten durch Verbrennung von anderen Brennstoffen, z. B. von Fettsäuren, aufgebracht werden. Die in der Ruhepause gefundenen R Q sprechen in diesem Sinne. Die immer als Hauptbeweis für die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrate angeführte Tatsache daß Muskelarbeit auch bei mangelnder Kohlenhydratzufuhr und im Hunger möglich ist, wurde unter diesen Gesichtspunkten in einem anderen Lichte erscheinen und ihre Beweiskraft einbüßen.

Manche Untersucher, vor allem Geelmuyden¹¹⁷, suchen aus dem Verhalten des Quotienten D N eine Kohlenhydratbildung aus Fett abzuleiten. Der Quotient D N ist, wie wir (S 269) ausgeführt haben schon für die Frage der Kohlenhydratbildung aus Eiweiß außerordentlich vieldeutig. Noch viel weniger kann man entscheidende Schlussfolgerungen aus der Höhe dieses Quotienten für die Kohlenhydratbildung aus Fett ziehen. Zudem konnte keiner der bei kohlenhydratfreier Diät nach einer Periode der Unterernährung unter sucht hat einen Quotienten D N finden, der an den Minimalwert von Ruher heranreicht, geschweige die Maximalwerte von Falta und Geelmuyden überbot. Wenn Geelmuyden glaubt die Versuchsanordnung der amerikanischen Autoren bei kohlenhydratfreier Ernährung oder im Hunger sei nicht richtig „denn die Zuckerbildung aus Fett wird nach Ausschluß der Kohlenhydrate aus der Diät gehemmt und nach Kohlenhydratzufuhr befördert“, so muß man doch fragen, durch welche experimentellen Ergebnisse der Autor so gewichtige Schlüsse zieht welche Kohlenhydratzufuhr erfordert“. So muß man doch fragen, wie Hemmung der Kohlenhydratbildung aus Fett durch Kohlenhydrat-entziehung erweisen kann nachdem er erst aus den gleichen Zahlen und die Bildung von Kohlenhydraten aus Fett aus den gleichen Zahlen und Druck eines bestimmten Quotienten D N glaubhaft zu machen sucht. Bildung und Verbrauch von stationären Gleichgewichtszuständen zwischen und Stickstoff im Harn andererseits und können an und für sich gar keinen Aufschluß geben, weder qualitativ noch quantitativ über das Ausgangsmaterial der Zuckerbildung im Organismus. Nur wenn der Quotient D N den theoretischen Grenzwert überschreitet zeigt er Zuckerbildung aus Fett an. Trotz dieser Fälschung des zweifelhaften Wertes des D N durch Geelmuyden selbst, führt er die wenigen Fälle welche in der Literatur bei kohlenhydratfreier Ernährung gefunden wurden (ein Fall Bernstein, Boffaffio und Westenrijk¹¹⁸, zwei Fälle Hesse¹¹⁹) als Beweis für die Zuckerbildung aus Fett an.

Wir möchten daran festhalten, daß der Quotient D N bei richtiger Versuchsanordnung (kohlenhydratfreie Ernährung) unter dem theoretischen Wert zurück bleibt und einer teilweisen Verwertung des aus Eiweiß gebildeten Kohlenhydrates noch Raum gibt. Viel eindrucksvoller und eindeutiger als die Errechnung des vieldeutigen Quotienten D N für die Frage der Kohlenhydratbildung aus Fett ist das Verhalten des Diabetischen auf Fettzulage. Fettzufuhr führt hier nicht nur zu

Die Frage nach der Art der Energiespender der Muskelarbeit wurde in den letzten Jahren durch Untersuchungen der Intermediärprodukte des Muskelstoffwechsels (Embsen, Lesser, Parnas, Fletcher und Hopkins, Hill Meyerhof) viel mehr gefordert, als es durch die lange Reihe der vieldeutigen Respirationsversuche geschehen ist.

Fletcher und Hopkins²² machten die grundlegende Beobachtung, daß die Muskelkontraktion ein anaerober Vorgang ist, der durch Milchsäurebildung gekennzeichnet, und ferner, daß die Milchsäure bei Sauerstoffzutritt verschwindet. Beide Vorgänge, Bildung und Verschwinden der Milchsäure, sind von Warmtonungen begleitet. Auf diesen Beobachtungen bauten sich die Versuche von Hill²³ und Meyerhof²⁴ auf. Hill und Meyerhof zeigen, daß der explosionsartige Kontraktionsvorgang des Muskels seine Energie von einem anaeroben Spaltvorgang des Zuckers oder von einer reaktionsfähigen Zwischenstufe (Lactacidogen Embsen) bezieht. Die Kontraktionsenergie kann nach diesen Untersuchungen ausschließlich durch Kohlenhydrat bezogen werden. Meyerhof konnte zeigen, daß an den energiehelfenden anaeroben Spaltvorgang des Zuckers ein energieverbrauchender Restitutionsprozeß gekoppelt ist. Nach Meyerhof muß ein Viertel (nach Hartree und Hill ein Fünftel bis ein Sechstel) der beim Spaltvorgang von Glucose benötigte Energie liefern. Meyerhof nimmt also an, daß der energierzeugende Spaltvorgang und der energieverbrauchende, resynthetische Prozeß aus dem gleichen Grundmaterial, der Glucose, bestritten wird.

Wenn wir auf Grund der Hill und Meyerhofschen Arbeiten als bewiesen ansehen, daß die Muskelkontraktion mit einem anaeroben Spaltprozeß der Glucose einhergeht und daß gleichlaufend ein energiegebender, resynthetischer Prozeß einen großen Teil der durch Spaltung entstandenen Milchsäure wieder in spaltbares Kohlenhydrat zurückverwandelt, so dürfte doch noch zur Diskussion stehen, ob die für die Energie der Resynthese benötigte Energie an die Oxydation eines Teiles der bei der Spaltung gebildeten Milchsäure gekoppelt ist oder ob nicht andere energiehelfende Prozesse wie der oxydative Abbau der Fettsäuren als Energiespender für die Resynthese des Glucogens aus Milchsäure in Frage kommen. Für unsere Frage, ob aus Fett Kohlenhydrat gebildet werden kann, sind diese Überlegungen von prinzipieller Bedeutung. Ware der Kreisprozeß Kohlenhydrat Milchsäure durch Verbrennung eines Teiles der intermediär anfallenden Milchsäure möglich, so wäre es schwierig, wenn auch nicht unmöglich, den Verlust an Kohlenhydrat, der 15—20% des Kohlenhydratvorrates im Muskel betragen würde, lediglich durch Umwandlung von Eiweiß in Zucker auszugleichen. Man müßte dann wohl an eine Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat denken. Kann aber der Kreisprozeß seine Energie für die Resynthese der Glucogen aus Reaktionen, die wahrscheinlich nicht in der kontraktiven Substanz sondern in den Muskelkernen sich vollziehen durften, beziehen, so wurde der für die Leistung der kontraktiven Substanz benötigte Kohlenhydratbestand nur wenig dezimiert, und die Muskelaktivität wäre auch in Zeiten des Hungers und Kohlenhydratarmer Fettkost gewährleistet. Ähnliche Überlegungen wurden auch von Johansson in der Neuaufgabe des Lehrbuches von Hammersten diskutiert. Es wurde kaum mit unseren Vorstellungen des intermediären Umbaus vereinbar sein, daß die Umbildung von Fett in Kohlenhydrat je nach Bedarf auch im Muskel selbst vollzieht. Der Nachschub von Kohlenhydrat in den Muskel, das aus Fett

so kann nicht scharf genug betont werden daß für diese Hypothesen nicht der

und Fett abgedeckt so geht das N Minimum auf den niedrigsten Wert herunter geschieht die Abdeckung nur durch Fett so steigt das N Minimum als Zeichen daß Körperprotein zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels herangezogen wird da aus Fett Zucker nicht gebildet wird Die Zahlen von Landergren

gereicht werden um das Erweißminimum zu erzielen. Die grundlegenden Ver

ein und das Gewicht welches von 42 kg während des Versuches auf 45,5 kg (Ödeme?) gestiegen war stürzte in den letzten vier Versuchstagen von 45,5 auf 30,0 kg. Aus solchen Zahlen kann man trotz fehlender Ketonomie nicht auf eine

Zahl von Arbeiten das Verhalten des R Q im schweren Diabetes und bei pankreaslosen Tieren angeführt. Geelmuyden¹² kommt auf Grund einer sorgfältigen Zusammenstellung der Literatur und aus eigenen Beobachtungen zu dem Schluß daß ein P Q von weniger als 0.65 bei dem gleichzeitig ein hohes D N Verhältnis auftritt beweisend für eine Kohlenhydratbildung aus Fett sein dürfte. Abgesehen davon daß der R Q beim schweren Diabeteskranken meistens so tiefe Werte nicht zeigt scheint der Wert eines niedrigen R Q zum Beweis

in dem R(icht)ungsbereich zwischen α und β

sich die experimentellen Bedingungen zur Ermittlung des R Q als ebenso zweifelhaft wie seine theoretische Voraussetzung. Um ein Spiegelbild eines so komplexen Vorganges wie die Kohlenhydratbildung aus Fett es wäre im R Q reproduziert zu finden darf man sich nicht mit kurzfristigen Respirationsversuchen begnügen wie dies tatsächlich in fast allen Versuchen geschehen ist.

2

7

1

Der Kohlenhydratstoffwechsel

keiner Vermehrung sondern vielmehr zu einer Verminderung der Zuckerausscheidung unter gleichzeitigem Ansteigen der Ketonkörper. Aaser und Calvo Criado¹⁴⁹ wollen aus ihren Versuchen an phloribius diabetischen Ratten die Kohlenhydratfrei gemacht wurden und eine Erweissung von 20–30 g erhalten durch Fettzulage eine Mehrausscheidung von Zucker erzielt haben. Die Untersucher glauben die Mehrausscheidung von Zucker auf eine Kohlenhydratbildung aus Fett beziehen zu können. In diesen Versuchen ist die Zuckerausscheidung mit und ohne Fett derartig schwankend daß man aus solchen Zahlen keine so weitgehenden Schlüsse ziehen darf. Versuche von Tischhauser und mir¹⁵¹ die allerdings zu einer anderen Fragestellung angeführt wurden und ein treffendes Beispiel für den negativen Einfluß von Fettzulagen für die Zuckerausscheidung

Datum	Calorien	Tabelle				
		F. w. 6	Fett	C hydr	Zucker	Ac. ton
4 VII	2087.5	26.9	156.7	73.3	27.1	1.3
5 VII					6.7	1.10
6 VII					50.0	0.7
7 VII					19.3	1.13
8 VII					48.1	0.3
9 VII	2080.6	26.9	174.5	63.8	10.0	1.15
10 VII					15.1	0.83
11 VII					12.2	0.64
12 VII					0	0.63
13 VII					0	1.11
14 VII	2117.5	121.3	123.3	76.3	0	0.48
15 VII					0	0.47
16 VII					37.4	0
17 VII					21.8	0
18 VII					11.7	0
19 VII	2080.6	26.9	174.5	63.8	68.1	0
20 VII					73.6	0
21 VII					21.4	0.20
22 VII					0	0.33
23 VII					2.1	0.64
24 VII	2048.5	56.3	205.7	73.7	21.5	0.41
25 VII					0	0.09
26 VII					61.8	0.33
27 VII					9.3	0.6
28 VII					33.2	0
29 VII	2055.5	107.9	190.7	76.0	21.2	0
30 VII					64.0	0
31 VII					37.6	0
1 I					79.0	0

(Nach Thannhauser und Tischhauser)

Die in der Literatur mitgeteilten drei Fälle (ein Fall von Allard¹⁵⁰ 1907 und der rätselhafte Fall von Bernstein Bollaffio und Westens¹⁵¹ 1909) vermögen die von allen Autoren gefundene Tatsache daß Fettzufuhr beim Diabetiker keine Steigerung der Glucosurie zur Folge hat nicht zu erschüttern. Wenn Geelmuyden¹⁵² sagt: Die Ursache weshalb Fettzufuhr gewöhnlich die Zuckerausscheidung nicht beeinflusst oder sogar herabsetzt dürfte darin zu suchen sein daß die Zuckerbildung aus Fett viel langsamer vonstatten geht als die aus Eiweiß oder gar aus zugeführten Kohlenhydraten und daß bei der Zuckerbildung aus Fett auch intermediäre Stoffwechselprodukte anderer Herkunft wie z. B. Aminosäuren oder stickstofffreie Spaltprodukte aus Eiweiß mitwirken.

so kann nicht scharf genug betont werden, daß für diese Hypothesen nicht der geringste experimentelle Anhaltspunkt gegeben ist

Besonders eindrucksvoll gegen die Kohlenhydratbildung aus Fett sprechen die Versuche von Landergren¹¹³, der den Einfluß von Fettkost auf das Eiweißminimum untersuchte. Wird die erforderliche Calorienzahl durch Kohlenhydrate und Fett abgedeckt, so geht das N Minimum auf den niedrigsten Wert herunter, geschieht die Abdeckung nur durch Fett, so steigt das N Minimum als Zeichen, daß Korpereiweiß zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels herangezogen wird. Nach Landergren¹¹³ kann aus dem Rubner-Fett in der Nahrung ersetzt werden kann

Nach Zeller müssen mindestens 10% des Calorienbedarfs als Kohlenhydrate gereicht werden, um das Eiweißminimum zu erzielen. Die grundlegenden Versuche von Landergren und von Zeller können durch die kurzen und nicht eindeutigen Versuche von Zeller bestätigt werden.

ein, und das Gewicht, welches von 42 kg während des Versuches auf 45,5 kg

Neuaufgabe 8:

Für die

Zahl von Art

kreislosen T₁

faltigen Zusammenfall

dem Schl.

D N Vert

darf. Abgesehen davon, daß der R Q beim schweren Diabeteskranken meistens so tiefe Werte nicht zeigt, scheint der Wert eines niedrigen R Q zum Beweis eines intermediären Stoffwechselvorganges mehr als zweifelhaft. Niedrige R Q besagen lediglich, daß sauerstoffreiche aus sauerstoffarmen Verbindungen entstehen, über die Herkunft und das weitere Schicksal dieser Produkte kann man aus dem R Q nichts schließen. Kann man das R Q als Maß für die

daß beim schweren Diabetes die Harnstoffbildung aus CO_2 und NH_3 durch die Festlegung des Ammoniaks zur Salzbildung mit den Ketonsäuren stark vermindert ist und dadurch nicht unerhebliche Mengen von CO_2 durch die Atemluft ausgeschieden werden die sonst den Körper als Harnstoff verlassen würden. Man muß Lusk¹⁴⁷ beistimmen der sagt daß die tatsächlichen Beobachtungen aus den Bestimmungen des respiratorischen Stoffwechsels eine Zurückweisung der Idee daß Fett in Zucker verwandelt werden kann in sich tragen.

sind zeigen Versuche von Alta, Grote und Staehelin¹⁵⁰ Zahlen die nicht für eine Zuckerbildung aus Fett verwendet werden können. Ganz besonders wichtig sind die methodisch besonders sorgfältigen Untersuchungen von Macleod, Hearn und Robinson¹⁵¹. Es wurden beim pankreaslosen Tiere im Hunger bei Eiweißkost und Fettkost keine R:Q gefunden die niedriger als 0.66 waren. Auch der Quotient D:N war durchaus niedrig.

Als gewichtigste Tatsache für die Kohlenhydratbildung aus Fett wurden die Beobachtungen an Winterschläfern besonders an Murmeltieren angeführt.

Bei diesen Tieren wird während des 6monatigen Winterschlafes nur alle 3—4 Wochen Harn entleert. Die Körpertemperatur sinkt auf etwa 4° . Die Atembewegungen erfolgen nur oberflächlich 1—3mal in der Minute ebenso die Herzschläge so daß das sehr langsam fließende Blut mit CO_2 und O_2 überladen ist (Rasmussen¹⁵²). Durch diese veränderten Atembewegungen sind wie Hári¹⁵³ betont so veränderte Bedingungen für den respiratorischen Stoffwechsel.

trate. Die geringe Stickstoffausscheidung 0.025 g pro Kilogramm läßt es u wahrscheinlich erscheinen daß der Glucogenvorrat aus Eiweiß ergänzt wird. es ist
wir
bew

therlegen
erz
nen
ung
| so kann der
unausgetastet
1. a. p. o.

bleiben G
welche bei
doch R:Q
gestellt wor
Werte weis

niedriger Eigentemperatur das nur einmal in der Minute atmet nicht mit u gelaugten Respirationsapparaten gemacht werden können.

Es sind nicht nur die von Hári¹⁵⁴ angeführten abnormen Bedingungen der Retention der Blutgase bei niedriger Temperatur welche die Resultate der Respirationsbestimmungen bei Winterschläfern beeinträchtigen sondern in Macleod¹⁵⁵ erkannten tatsächlich eindeutige Bestimmungen zu machen die R:Q von 0.11 u normale Werte

Macleod¹⁵⁵
erkannten
tatsächlich
gaben also

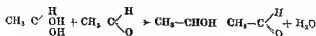
selbständig von Zucker beim Phlorrhizintier erzielt. Dies verwundert um so mehr als er kurz vorher feststellte, daß sich alle Autoren darin einig sind, daß Fett keine Steigerung der Zuckerausscheidung beim Diabeteskranken verursacht. Als Bekräftigung seiner Versuchsergebnisse zitiert Geelmuyden ältere Versuche von Baer und Blum.¹⁶⁵ Diese Autoren untersuchten, welche Aminosäuren zu einer vermehrten Ausscheidung der Ketonkörper Veranlassung geben und stellten dies für Buttersäure, Isovaleriansäure, Leucin, Phenylalanin und Tyrosin fest. Aus den Versuchen von Baer und Blum ist zu ersehen, daß tatsächlich beim schweren Diabeteskranken und nur bei diesem gleichzeitig mit der durch diese Substanzen hervorgerufenen Steigerung der Ketonkörperausscheidung ein Anstieg der Zuckerausscheidung in manchen Versuchen zu bemerken ist.

Ist diese durchaus nicht regelmäßige Steigerung der Zuckerausscheidung beim schweren Diabetiker durch Belastung mit ketogenem Material, das aus dem Eiweißmolekül stammt, tatsächlich ein Beweis für die Zuckerbildung aus β -Oxybuttersäure? Wir müssen diese Frage vernemen, da beim schweren Diabeteskranken die ketogenen Aminosäuren quantitativ als Ketonäuren manchmal sogar über das gegebene Maß im Harn wieder ausgeschieden werden. Es ist unmöglich aus dem äquivalenten Wiederscheinen der zugeführten Muttersubstanzen als Ketonkörper im Harn eine gleichzeitig auftretende vermehrte Zuckerausscheidung auf eine Synthese aus der gleichen Muttersubstanz zu beziehen. Die Erklärung, daß beim schwer Diabeteskranken unter Umständen

Zwischenprodukte werden überall da in Erscheinung treten, wo die Leberglycogenbildung aus exogenen oder endogenen Gründen ungenugend ist.

Die Hauptschwierigkeit für die Theorie der Zuckerbildung aus Fett ist die bereits erwähnte Tatsache, daß bei dem Fettsäureabbau Viererkohlenstoffketten und evtl. Essigsäure entstehen und daß es nach unseren bisherigen Kenntnissen des intermediären Stoffwechsels unmöglich ist, von diesen Stoffwechselzwischenprodukten des Fettsäureabbaues zum Kohlenhydratmolekül das im inter-

Aldolkondensation aus Aldehyden, die beim Zuckerabbau entstehen, nach dem Beispiel des Acetaldehyds sich kondensieren:

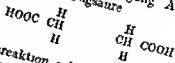


Der Kohlenhydratstoffwechsel.

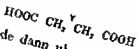
Wurde Zucker aus dem gleichen reversiblen Vorgang aus Fettsäuren entstehen können so mußten beim Abbau von Fettsäuren Aldehyde in Erscheinung treten. Aldehyde als Abbauprodukte der Fettsäuren sind nach unseren heutigen Kenntnissen aber nicht bekannt und mit dem erwiesenen Vorgang der β Oxydation nicht vereinbar. Erst wenn experimentelle Grundlagen für die Bildung von Aldehyden beim Fettsäureabbau gewonnen waren wurde die Möglichkeit gegeben sein den erwiesenen Vorgang der Kohlenhydratbildung anzuführen.

Diese Forderung scheint durch die interessanten Arbeiten von J. Kühnau "Peaktion für die Wahrscheinlichkeit der Fett Kohlenhydratbildung als eine reversible Reaktion zu sein. Kühnau erhielt aus frischer Leber eine weißliche Enzymlösung erfüllt zu sein. Kuhnau erhielt aus frischer Leber eine weißliche Enzymlösung die aus zugesetzter β Oxybuttersäure nach Aktivierung mit Methylblau Bernstein-säure Fumarsäure und Acetalsäure nachweisen ließ. In Spärfund von Acetaldehyd und besonders von Brenztraubensäure als Abwandlungsprodukte der β Oxybuttersäure weiterhin bestätigen so wäre ein einwandfrei Hinweis auch experimentell festgelegt auf welchem Wege aus Fettsäuren Zucker bilden konnte.

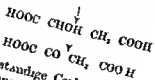
Eine besonders interessante Hypothese über den Weg auf welchem ein Umbau des Fettmolekuls zum Zuckermolekül im intermediären Stoffwechsel sich vollziehen konnte gibt Knoop¹⁶ zur Überlegung. Aus Acetessigsäure entstehen durch Säurespaltung 2 Moleküle Essigsäure



Durch Dehydrierungsreaktion sollten je ein Wasserstoffatom aus beiden Molekülen Essigsäure entfernt werden und die beiden Essigsäureradikale dann zu Bernsteinsäure zusammentreten



Die Bernsteinsäure wurde dann über die β Oxybernsteinsäure zu β Keto-bernsteinsäure oxidiert



Hierauf würde eine endständige Carboxylgruppe aboxydiert und es entstünde dann die Brenztraubensäure



Aus der Brenztraubensäure läßt sich dann ohne Schwierigkeit das Zuckermolekül aufbauen

Amandus Hahn¹⁷ hat durch Dehydrierung der Bernsteinsäure die Muskelsäure und Apfelsäure nachgewiesen so daß die Hypothese Knoop's durch diese Experimente Hahns im Reagenzglas eine Stütze gefunden hatte. Problematisch bleibt aber nach wie vor inwieweit Bernsteinsäure sich durch Dehydrierung aus Essigsäure bilden kann. Bernsteinsäure kommt im Organismus vor. Wir wissen aber noch nichts über ihre Entstehungsweise.

stellung angesehen werden kann

Knoop glaubt in einer persönlichen Mitteilung, daß die Frage der Entstehung der Brenztraubensäure, die in den obigen Gleichungen skizziert ist, schon weiter als zu einem heuristischen Problem gediehen sei, da die Bernsteinsäure von Wieland und B. Fischer⁸⁶ am Herzmuskel (inzwischen auch von Amandus Hahn⁸⁷ am Skelettmuskel) über die Fumar- und Apfelsäure abgebaut wurde. Ich muß aber einwenden, daß auch diese Versuche Reagenzglasversuche sind.

müssen wir sagen, daß wir heute keine einzige experimentelle Grundlage haben, welche die Umwandlung des Fettmoleküls in Zucker im Organismus beweise. Wir müssen sogar zugestehen, daß es theoretisch unmöglich ist, durch Reaktionen, die im intermediären Stoffwechsel bekannt sind, vom Abbau der Fettsäuren auf die Synthese des Glucosemoleküls zu gelangen.

Lusk sagt: Ein Bollwerk der Ansicht von der Verwandlung von Fett in Traubenzucker nach dem anderen ist erschüttert worden und sie kann jetzt in das Reich des wissenschaftlichen Aberglaubens verwiesen werden.

te
O
T

Tatsache annehmen, bis eindeutige experimentelle Grundlagen gegeben sind. Die Experimente derjenigen Autoren, welche die Umformung von Fett in Kohlenhydrat zu beweisen glaubten, halten einer Kritik nicht stand.

Neuerdings wurde die Fumarsäure, Bernsteinsäure und Apfelsäure als Spaltprodukt des Kohlenhydratabbaues bei *Rhizopus nigricans* (*Mucor stolonifer*)
 als zurß Oxybuttersäure
 angehört vom Kohlen
 188 glaubte eine Wechsel

beziehung zwischen Fumarsäure und Brenztraubensäure bei diesem Schimmelpilz gefunden zu haben. Die Experimente von Gottschalk und von Ehrlich und Bender¹⁴⁹ widerlegt worden. Solange die Fumarsäure bei diesem Pilz als Kohlenhydratabbauprodukt gefunden wird, im tierischen Stoffwechsel aber nicht entsteht, kann man diesen für den tierischen Organismus abnormen Reaktionsablauf nicht für die Kohlenhydratbildung aus Fett als Beweis anführen. In gleichem Sinne ist auch der interessante Befund von Bloor¹⁵⁰ zu werten, der zeigte, daß im Alorn aus Apfelsäure Zucker gebildet wird. Es ist zweifelhaft, ob diese Säuren im Diabetikerurin vorkommen. Starr und Fitz¹⁵¹ geben an, daß sie im Diabetikerharn vorhanden sind.

Überblicken wir den Mechanismus des Kohlenhydratabbaues in den einzelnen Organen, so scheint die Möglichkeit gegeben. Besonders scheint der eine Sonderstellung einzunehmen, energetischen Funktionen wahrer Leber. Das stoffliche Moment im Vordergrund steht. Das eindrucksvollste Geschehen beim Kohlenhydratabbau ist der Zerfall des Glucosemoleküls ohne Sauer

stoffzutritt in zwei Dreierkohlenstoffketten und die mögliche Resynthese des ursprünglichen Moleküls aus diesen Bruchstücken. Ob dieser anoxybiotische Vorgang des Kohlenhydratzerfalls in allen Organen zwangsläufig vor sich geht erscheint noch unbewiesen. Beim Kohlenhydratabbau in der Muskulatur scheint der Mechanismus der anaeroben Spaltung mit der Muskelarbeit engstens verbunden. Die Milchsäure und wahrscheinlich das instabile Methylglyoxal stehen im Mittelpunkt dieses Geschehens. Aufbau und Abbau des Zuckermoleküls verlaufen nicht auf getrennten, sondern auf gemeinsamen Bahnen. Die Wege des Zuckerabbaues kreuzen sich mit dem Abbau der Aminosäuren, so daß aus den jeweils aus Kohlenhydraten oder Eiweiß entstehenden Bruchstücken beide Nahrungstoffe wieder aufgebaut werden können.

Einfluß des
Nervensystems
auf den Kohlen-
hydrathaushalt

Piqure

Unsere Kenntnisse über die Beziehungen des Nervensystems zum Kohlenhydrathaushalt nahmen ihren Ausgang von den grundlegenden Untersuchungen Claude Bernards. Im Jahre 1856 fand Claude Bernard¹⁷⁸, daß durch einen Stich, der auf die Spitze des Calamus scriptorius am Boden des IV Ventrikels

Zuckerstich auf kohlenhydratfreie Nahrung gesetzt waren oder durch andere Maßnahmen ihr Glucogenbestand herabgesetzt wurde. Der Zuckerstich wirkt auf die Ausschüttung des Leberglycogens, seine Wirksamkeit ist an einen gewissen Glycogengehalt der Leber gebunden. Claude Bernard und Eekhard¹⁷⁹ und nach ihnen viele Nachuntersucher deuteten den Zuckerstich dahin, daß von der getroffenen Stelle des Zentralnervensystems eine zentrifugale Erregung zur Leber getragen wird, welche in diesem Organ die Glycogenausschüttung veranlaßt. Der Mechanismus des Zuckerstiches wurde viele Jahre später im Jahre 1901 durch die Entdeckung eines markes, in gleicher Pflanze, in neues Licht.

Nierenglucosurie hat man gefunden, daß die durch die Piqure gesetzte Erregung sich in Bahnen fortpflanzt, welche das Rückenmark durch die sechste vordere Cervicalwurzel verlassen und von dort in der Höhe des Ganglion cervicale inferius in den Grenzstrang des Sympathicus eintreten (Cl. Bernard, O. Eekhard, E. Pflüger). Die Durchschneidung des Halsmarkes hebt aus diesem Grunde die

der Piqure Claude Bernards auf dem Umweg über die Nebennieren. In diesem Sinne sprachen auch die Versuche, in denen nach Unterbrechung des Grenzstranges oberhalb der Nebennieren die Piqure wirkungslos blieb. Wenn man gesehen hat, daß die Zuckerstichwirkung auch ohne Nebennieren einmal zustande gekommen ist (P. Trendelenburg und K. Fleischhauer¹⁷⁹), so sprach auch dieser Befund nicht gegen diesen eben skizzierten Verlauf der Erregungsleitung von der Piqurestelle aus, er zeigt nur, daß bei der Piqure

noch andere Bahnen in erhöhte Schwingungen versetzt werden die der Leber

eine Verletzung im dorsalen Vaguskerne und zwar in seinem hinteren Drittel aus-
gelöst wird. Die verletzte Stelle ist der Ort, an dem sowohl die sympathische als
auch die parasympathische Innervation ihren Ursprung nimmt.

Diese strenge Lokalisation des Zuckerzentrums ist durch die Unter-
suchungen von F. Hiller¹³¹ und von Fr. Krause¹³² erschüttert. Die neuesten
Untersuchungen von F. Hiller und von Fr. Krause an meiner Klinik zeigen

subthalamischen Zuckerzentrum sei noch ein weiteres Zuckerzentrum über-
geordnet, das nach Brugsch, Dresel und F. H. Lewy in den Stammganglien
gelegen sei. Auch für dieses Zuckerzentrum in den Stammganglien sind eindeutige
Beweise nicht erbracht. Veränderungen, die bei komatösen Kranken an dieser
Stelle gefunden wurden, lassen keine sicheren Schlüsse zu, ob diese Verände-
rungen dem Koma vorausgingen oder durch das Koma erzeugt wurden. Nach
den vorliegenden Befunden ist lediglich festgestellt, daß bei Verletzung ver-
schiedener Teile des Zentralnervensystems Zuckerauscheidung eintritt. Ob die
verletzten Hirnteile (Claude Bernard, Aschner) Zuckerzentren sind, er-
scheint fraglich.

Obgleich diese Beobachtungen für eine nervöse Beeinflussung der Glucogen-
spaltung in der Leber sprechen, so ist doch die Möglichkeit vorhanden, daß
die Glucogenspaltung auch durch Momente, die als Begleiterscheinung der

nerven durchtrennt werden, die Erregung afferenter Nerven, und daß die Bahnen, auf welchen die Piquüre und Splanchnicusreizung wirksam
sind, mit den Gefäßnerven in die Leber eintreten.

aus den vegetativen Zentren im Hypothalamus und verlängerten Mark an

zusprechen sind Über den Zusammenhang psychischer Erregungen mit dem richtigen Diabetes mellitus muß späterhin noch gesprochen werden

Neben diesen vegetativen Ganglien im verlängerten Mark und im Zwischenhirn deren Erregung die Saccharifizierung des Leberglycogens zur Folge hat, sollen nach Brugsch, Dresel und F. H. Lowy noch im vorderen Teil des vegetativen Oblongatakes Zellen zu finden sein, welche das Pankreas aufbau in der Leber begünstigen Dies soll über den Umweg über das Pankreas geschehen Nach partieller Pankreasentfernung sollen diese Feststellung Teil des vegetativen Oblongatakes bestätigen Inwieweit diese Feststellung die zweifellos erst durch weitere Untersuchungen bestätigt werden mußte, Gültigkeit hat, läßt sich heute noch nicht mit Sicherheit entscheiden Eine Trennung von sympathischen und parasympathischen Zentren durch operative Eingriffe in den Vaguskern erscheint auch experimentell, bei der Schwere der Verhältnisse, der Bestätigung zu bedürfen So schon es auch war, die Steuerung des Kohlenhydrathaushaltes vom vegetativen Apparat über den Weg der Nerven im Sinne einer Diastase und des parasympathischen Apparates über den Weg des Pankreas im Sinne eines Glycogenaufbaues geschehen so dürfte es nach den neueren Ansichten über das vegetative System nicht haltbar sein eine derartig extreme funktionelle Trennung des sympathischen und parasympathischen Leitungssystems durchzuführen

Die endokrinen Funktionen der Nebenniere wie auch des Pankreas stehen zweifellos unter den Impulsen des vegetativen Systems, die auf den beschriebenen Bahnen sich fortpflanzen Inwieweit aber ein Antagonismus in der Innervation dieser Inkretorgane besteht, ist weder anatomisch noch durch das Experiment erwiesen worden

Dem Wirkungsmechanismus des Zuckerriches glaubte man mit der Entdeckung des Nebennierendiabetes nähergekommen zu sein Man nahm an, daß durch zentrale, auf dem Wege des Sympathicus der Nebenniere zugeleitete Impulse das Adrenalin an das Blut abgegeben wurde und auf dem Blutwege eine Diastase des Leberglycogens bewirkt werde Ist die Sekretion von Adrenalin in das Blut die einzige Ursache der Zuckermobilisierung, so muß eine Trennung des Plexus hepaticus bedeutungslos sein Pearce und Macleod konnten zeigen, daß eine Reizung des Splanchnicus keine Hyperglycämie zur Folge hat wenn der Plexus hepaticus ohne Schädigung der Nebenniere durch Nerven durchtrennt ist Stewart und Rogoff hatten bereits früher gefunden, daß durch Splanchnicusreizung ein Anstieg der Nebenniere und ihrer Nierenvenenblut ausgelöst wird Diese beiden suchten früher gefundene sprechenden experimentellen Befunde suchte sich anscheinend gänzlich widerstehe zu klären, in denen er die Wirkung der Splanchnicusreizung vor der Nebennierexstirpation verglich Es zeigte sich, daß die Splanchnicusreizung vor der Nebennierexstirpation fast in allen Fällen von einer Hyperglycämie gefolgt war während nach der Entfernung der Nebennieren ein langsamer Blutzuckerabfall sich feststellen ließ Macleod glaubt aus diesen Versuchen sowohl das Vorhandensein der Nebennieren als auch die Intaktheit des Plexus hepaticus wesentlich ist Zur Erklärung des nervösen Hyperglycämie, daß die nervöse Kontrolle dieses Zusammenhangs setzt er voraus, eine bestimmten Kontrolle des Glycogenspaltungsmechanismus in der Leber von Schon vor Naunyns Zeiten war bekannt, daß im Blute und in den Samen Zucker gelöst sei Die Angaben über die Höhe der Zuckerkonzentration im Blute waren lange Zeit divergierend Die hohen Zahlen wurden erst durch eine systematische Methodik korrigiert, die erlaubte Reihenbestimmungen mit kleinen

aufgeworfen, bei welcher Zuckerkonzentration im menschlichen Blute Zucker im Harn auftritt. Diese Autoren suchten die Frage durch intravenöse Zuckereinjektionen mit Reihenbestimmungen des Blutzuckers nach der Bangs'schen Methode einer Lösung nahezubringen und fanden keinen einheitlichen Schwellenwert für den Übertritt des Zuckers in den Harn beim Gesunden. In vielen Untersuchungen anderer Autoren wurde die Frage der Nierenschwelle für den Zucker immer wieder diskutiert, ohne daß überzeugende einheitliche Zahlen für einen Schwellenwert des Normalen gefunden wurden. Das einzige, was die verschiedenen Nachuntersucher feststellten, ist die bereits von Thannhauser und Pfitzer erhobene Eigentümlichkeit, daß beim Normalen die Blutzuckerkurve nach intravenöser Injektion steil ansteigt, nach einer Viertelstunde abgeklungen ist und manchmal unter den Ausgangswert zurückgeht. Beim Nierenkranken ist die Belastungskurve steiler und höher als beim Normalen, beim Leberkranken verläuft sie langgestreckter und beim richtigen Diabetes ganz flach. Auf orale Belastung wurden ähnliche Verhältnisse von Jacobson¹⁹ und vielen späteren Untersuchern gefunden. Die Blutzuckerkurve nach Belastungen hat heute insofern einen diagnostischen Wert, als man bei leichten Fällen von Zuckerharnruhr mit zeitweiser Glucosurie aus der Blutzuckerkurve nach Belastung einen besseren Anhalt hat, als durch die Zuckerausscheidung im Urin.

Die Bestimmungen des Blutzuckers beruhen, wie S. 250 ausgeführt wurde, entweder auf Reduktionsproben, Gärungsproben oder auf Polarisation. Die beiden letzteren Methoden sind aber leider nicht für Reihenversuche geeignet. Keine dieser Methoden sagt etwas über die Art des Zuckers im Blute. Lépines¹¹⁰ wies wohl zuerst darauf hin, daß Traubenzucker in verschiedenen Formen im Blute vorhanden sei. Er sprach von einem „sucre immédiat“, der als Zuckermolekular gelöst ist und einem „sucre virtuel“, der erst nach Behandlung mit Säuren oder Invertase nachweisbar wird. Der „sucre virtuel“ Lépines, der entweder Polysacchariden oder glucosidischen Körpern entstammen konnte, ist aber der Menge nach so klein, daß er für die Frage des effektiven Zuckergehaltes des Blutes nicht in Betracht zu ziehen ist. Inwieweit der Zucker nur in krystalloider Form in den Säften vorhanden ist, oder ob er auch in anderem Lösungszustande an kolloidale Körper oder Oberflächen gebunden ist, kann wohl dahin beantwortet

zuweisen. Die als Blutzucker bestimmte Glucosemenge resultiert aus der stabilen Blutdextrose.

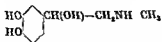
Die Frage, in welchem Mengenverhältnis der Zucker im Blute sich auf das Plasma und die roten Blutkörperchen verteilt, ist in einer großen Anzahl von Arbeiten untersucht worden. Es wurde sogar angenommen, daß die roten Blutkörperchen zuckerfrei seien (J v Mering, Hamburger). Diese Ansicht erwies sich aber als irrig (L Michaelis und P Rona¹⁰⁹). Neuere Untersuchungen über diese Frage von E Wiechmann¹¹⁰ zeigen, daß Blutzuckergehalt in Plasma und Körperchen beim Menschen nicht wesentlich differieren, hingegen zeigen die klinischen Zwecke erscheint es genügend, den Zuckergehalt im Gesamtblut zu bestimmen.

Die in relativ engen Grenzen schwankende Konzentration des Zuckers im Blute hängt von einem sehr feinen Regulationsmechanismus ab, der in einem nervösen Anteil in jenen Bahnen verläuft, die wir bereits bei der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels besprochen haben. Sie verlaufen in der Medulla nach abwärts um mit den Fasern des Grenzstranges das Rückenmark zu verlassen. Im Grenzstrang ziehen sie nach abwärts über die Sympathicus zu den beiden Nebennieren, um alsdann mit den Blutgefäßen in das Leberparenchym vorzudringen. In gleicher Weise wie vegetative Fasern zur Nebenniere gehen, ziehen auch solche zum Pankreas und direkt zur Leber.

Die Einschaltung des Leberglucogenspeichers in das vom Darm her zu strömende Pfortaderblut ermöglicht einen weitgehenden Ausgleich des durch die Nahrung bedingten verschiedenen starken Zustromes an Zucker. Die großen Schwankungen der Zuckerkonzentration im Pfortaderkreislauf werden dadurch für die anderen Gefäßbezirke ausgeglichen. Pflüger¹¹¹ vermutete, daß eine direkte Beziehung des Bedarfs an Kohlenhydrat in der Muskulatur zum Glucogenvorrat in der Leber bestünde. Er meinte, daß durch die Kontraktion der Muskelfaser afferente Impulse ausgelöst wurden, die nach dem Zuckerzentrum überstromen und auf diesem Umwege eine Ausschüttung des Leberglucogens verursachen. Es konnten aber auch durch Zersetzungsprodukte, die bei der Muskelkontraktion entstehen wie z B durch die Milchsäure, humorale Zeichen an die Leber weiter gegeben werden, die den Zuckernachschub bewirken und die Konzentration des Blutzuckers gewährleisten. Über die Ursache des erregenden Momentes welches den Antrieb der nervösen Regulation liefert, gehen die Meinungen auseinander. Alle Autoren stimmen aber darin überein, daß humorale Momente die Regulation bedingen. So dachte v Noorden¹¹² an die Milchsäure, Elias¹¹³ an gewisse Ionen. Besonders letztere Annahme gewinnt an Wahrscheinlichkeit, da durch die Hobe des Blutzuckers die Inkretproduktion von Nebenniere und Pankreas¹¹⁴ beeinflusst werden, so daß bei höherem Blutzuckerspiegel mehr Insulin produziert und bei niedriger Blutzuckerkonzentration mehr Adrenalin an das Blut abgegeben wurde. Pollak¹¹⁵ glaubte den Zucker selbst gewissermaßen als Hormon der Insulinproduktion ansehen zu müssen. Es ist dies nichts weiter als eine Umschreibung der von Pollak geäußerten Ansicht, daß höherer Blutzucker selbsttätig auf dem Umwege über das Inkret des Pankreas zur Glucogenentapfelung und damit zur Herabsetzung des Blutzuckers führt. Wir sehen gerade bei der Blutzuckerregulation, wie innig nervöse Regulation und Inkretproduktion zusammenhängen ohne daß wir mit Sicherheit sagen können, wie der ganze Mechanismus der Regulation zeitlich in sich abläuft.

In engstem Zusammenhang mit der auf nervosem Wege ausgelösten Hyperglucämie und Glucosurie steht der durch Adrenalininjektionen hervorgerufene Anstieg des Blutzuckers mit gleichzeitiger Zuckerausscheidung. Die glucosurische Eigenschaft des Nebennierenextraktes wurde von Blum¹¹⁶ im Jahre 1901 auf-

deckt Die Konstitution der wirksamen Substanz des Nebennierenextraktes, des Adrenalins, wurde durch Friedmann und Takamine aufgeklärt



Stolz²⁰⁴ führte die erste Synthese dieses Stoffes aus Eine ähnliche Wirkung wie dem Adrenalin kommt auch anderen sympathicomimetischen Substanzen zu, die dem Adrenalin konstitutionell nahe stehen Blum hatte bereits vermutet, daß Adrenalinglucosurie und Piqure die Diastasierung des Leberglycogens auf

Den Untersuchern, welche glaubten, die Gleichungheit der Piqure und der Adrenalinhyperglucamie auf Grund des Ausbleibens einer Vermehrung des Adrenalin gehaltes des Blutes ablehnen zu müssen, muß man entgegenhalten, daß es bis heute keinen zuverlässigen quantitativen Nachweis des Adrenalins im Blute gibt Von Bedeutung sind die Einwände von Stewart und Rogoff¹⁸² gegen die Ansicht, daß Piqure und Adrenalinglucosurie auf den gleichen Bahnen verlaufen Diese Autoren fanden, daß trotz Nebennierenexstirpation, die unter

mus der Adrenalinwirkung sind die Versuche von Macleod und Pearce¹¹⁴ von Wichtigkeit, welche nachwiesen, daß Splanchnicusreizung ohne Wirkung bleibt, wenn die Nervenverbindung der Nebenniere zur Leber trotz Intaktheit der Nebennieren zerstört wird Dieses Ergebnis wurde scheinbar den Schluß recht-

Nebennierenexstirpation keine Hyperglucamie (Christie, Pearce und Macleod²⁰⁵) andererseits Splanchnicusreizung bei intakten Nebennieren, aber durchtrennten Lebernerven ohne Einwirkung auf den Blutzucker Für den Mechanismus der Adrenalinwirkung muß also die Intaktheit der Nebenniere und des Plexus hepaticus vorhanden sein In neueren Versuchen in dieser Frage untersuchte Macleod¹¹⁴ den Blutzuckerspiegel, nachdem er den Plexus hepaticus durchtrennt und auch die Nebennieren entfernt hatte Bei intakter Nebenniere und

Adrenalinhyperglucamie die Intaktheit des Plexus hepaticus erforderlich und die Unversehrtheit der Nebenniere von Bedeutung

In welcher Weise die sympathischen Endorgane in der Leber durch das Adrenalin die Diastasierung des Glycogens bewirken, ist noch nicht eindeutig klargestellt Die alte Ansicht von Bang, daß das Adrenalin eine quantitative Vermehrung der vorhandenen Diastase veranlasse, hat sich nicht bewahren lassen E Neubauer²⁰⁶ glaubt die diastatische Eigenschaft des Adrenalins auf seine

Gefäßwirkung und eine damit verbundene merkwürdige venöse Stase in der Leber zurückzuführen. Die venöse Hyperämie wäre dann durch eine Asphyxie des Lebergewebes verursacht. Auch diese Auffassung hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich, da die venöse Hyperämie nicht bei allen Tieren, die auf Adrenalin eine Hyperglucämie bekommen (Schilckroteneleber H. Elias¹⁹⁹) beobachtet wird. Elias¹⁹⁸ und seine Mitarbeiter haben versucht, die Adrenalinwirkung in der Leber auf eine Verschiebung des Säuren Basen Gleichgewichtes zurückzuführen. Tatsächlich ist noch Adrenalininjektion das Kohlenwasserungsvermögen im Blut herabgesetzt. Es scheint aber zweifelhaft, inwieweit diese Verschiebungen im Ionenmilieu in der Leber in ihrer Auswirkung auf das Blut die Ursache der Adrenalinwirkung oder ihre Folge sind. Auch die Versuche von Snyder, Martz und Levin²⁰⁷ glauben der Adrenalinwirkung eine Veränderung der H⁺ Ionenkonzentration in der Leber supponieren zu müssen, ohne daß eindeutige genetische Zusammenhänge offenbart wurden.

Die subcutane Adrenalininjektion führt immer zur Hyperglucämie und fast immer zur Glucosurie. Bei wiederholten Einspritzungen kann die glucosurische Wirkung ausbleiben. Der Blutzucker steigt aber immer an. Vermerkwürdig ist die Beobachtung von Pollak²⁰⁸, daß man bei protrahierten kleinen allmählich sich steigenden Adrenalingaben trotzdem das Leberglycogen klein allmählich sich schwenden war immer noch Glucosurie herbeiführen kann. Dieser Autor konnte sogar bei Hungerkaninchen bei Zufuhr von Adrenalin nicht nur Glucosurie sondern auch trotz Adrenalin herbeiführen. Bei dieser Art von Kaninchen weisen bei allmählichem Einschleichen von Glucogen in der Leber nach scheint eben nicht nur der Glucogen mobilisierende Apparat in Bewegung gesetzt zu werden sondern auch gewissermaßen die Synthese des Glucogens durch den Schwund des Leberglycogens angeregt zu werden. Man kann aber deshalb nicht wie v. Noorden es tut das Adrenalin als mächtiges Freigangsmittel der Glucogenbildung und nicht nur als Glucogenzerstörer ansehen. Das Adrenalin hat mit der Neubildung des Glucogens gar nichts zu tun. Es hat scheinbar der durch das Adrenalin verursachte Leberglycogenschwund einen indirekten Einfluß auf die fermentativen Vorgänge der Leberglycogensynthese. Wahrscheinlich wird nach Adrenalin durch den dauernd erhöhten Blutzucker die Inkretproduktion des Pankreas angeregt.

Subcutane Injektion von Adrenalin in üblichen therapeutischen Mengen von $\frac{1}{2}$ —1 mg führt zu einer kurzdauernden Steigerung des Blutzuckers der meistens nach 30—60 Minuten sein Maximum erreicht und nach 4—5 Stunden wieder abgeklungen ist. Die Steigerung des Blutzuckers nach den üblichen therapeutischen Gaben kann bis zu 100% betragen. Bemerkenswert ist daß der Blutzuckerwert nach dem Abklingen der Adrenalinhyperglucämie unter seinen Ausgangswert zurückgehen kann (Brosamlen²⁰⁹) wie wir das bei intravenöser Zufuhr von Dextrose ohne Adrenalin beobachtet haben. Bemerkenswert oben bereits bemerkt ist das Zurückgehen des Blutzuckerpegels unter den Anfangswert nach der Adrenalinhyperglucämie ein Zeichen für die Feizwirkung des erhöhten Blutzuckergehaltes auf die Inkretproduktion des Pankreas. Wie verschiedene Individuen auf die Inkretproduktion des Pankreas unter den Adrenalinwirkung auf das Niveau des Blutzuckers und die Glucosurie ist bei den verschiedenen Individuen nicht einheitlich. Bei neurotischen Personen (Bill G.heimer²¹⁰) findet man bei Adrenalingaben den höchsten Anstieg der Hyperglucämie. Calcumbgaben verstärken die Adrenalinwirkung (Baumer). Es gibt zweifelslos besonders adrenalinempfindliche Personen, die schon auf die kleinsten Gaben Blutzuckersteigerung und Hyperglucämie bekommen.

Die orale Gabe von Adrenalin ist hinsichtlich des Zuckergehaltes des Blutes nahezu wirkungslos, da die größten Mengen des Adrenalins im Magen-Darm-Kanal

verändert werden. Merkwürdigerweise kann man trotz der Veränderung den größten Teil des Adrenalins bei peroraler Zufuhr erleidet gewisse Mengen im Urin nachweisen ohne daß bei oraler Gabe eine Adrenalinwirkung zu verzeichnen gewesen wäre.

nach direkt zur Leber gehen können. Zweifellos ist die Verzuckerung des Leberglucogens über das Nervensystem auszulösen, dem widerspricht nicht, daß Inkretorgane auf humoralem Wege die gleiche Wirkung hervorrufen können. Nervensystem und Inkretorgane sind ein funktionelles Ganzes, das nicht parallel sondern hintereinandergeschaltet ist.

Die Medikation von Schilddrüsensubstanz in der klinischen Medizin hat zur Entdeckung geführt, daß nach längerer Gabe von Thyreoidin Hyperglucämie und Zucker im Harn auftritt. Meistens ist dies nur eine vorübergehende Erscheinung, manchmal aber ist die Thyreoidingabe das auslösende Moment für einen richtigen Diabetes. C. v. Noorden glaubt wohl mit Recht, daß bei diesen Fällen bereits ein latenter Diabetes vor der Schilddrüsenmedikation bestanden hat. Bei endogener Hypersekretion der Schilddrüse beim Hyperthyreoidismus und beim Basedow sind die Angaben über die Blutzuckerwerte schwankend. Wir haben immer gefunden, daß beim ausgesprochenen Basedow erhöhter Blutzucker bei nüchternem Zustand bestand und daß bei Belastung mit Kohlen-

Entwick-
anderer ink-
retisch r Dr-
auf den B-
zuckerspie-
gel

Thyreoid-
und Blutzuck-
er

Über den Mechanismus der Schilddrüsenhyperglucämie sind die Ansichten

ger, wenn auch in anderer Art, besonders bei Frauen im Klimakterium, die Beziehungen der Schilddrüse zur Nebenmiete (Kropf, Blutdrucksteigerung) und stehen nicht an, auch die Thyreoidinwirkung, als einen wesentlichen Faktor im Blutzuckerdruck.

Bei de-
inden wir
mit Zucker
der Blutzuck-

drüse und Nebenschilddrüse sind in ihrem Mechanismus auf den Blutzuckerspiegel entgegengesetzt (R. Hirsch²¹¹).

Die Beobachtung, daß bei Hypophysenerkrankungen, besonders bei Erkrankungen mit akromegalischen klinischen Erscheinungen Hyperglucämie und Zucker-

im Harn gefunden wurde, hat auf die Beziehungen der Hypophyse zum Blutzucker hingewiesen. Es wurden immerhin beträchtliche Steigerungen des Blutzuckers bis zu 50% beobachtet. Bei Tieren wurde auch nach dauernder subcutaner Injektion von Hypophysenextrakt Hyperglucämie und Zuckerausscheidung gesehen. Allerdings fehlt es auch nicht an widersprechenden Angaben. Es dürfte dieser Widerspruch im wesentlichen durch die Verschiedenheit der injizierten Präparate und auf individuelle Verschiedenheiten zurückzuführen sein. Bemerkenswert ist, daß auch nach elektrischer Reizung der Hypophyse (H. Cushing¹¹⁾ Hyperglucämie einsetzt. Für den Mechanismus der Hypophysenhyperglucämie sind zwei Auffassungen möglich. Nach der einen konnte die Hypophyse direkt auf humoralem Wege auf die Nebenniere oder das Pankreas einwirken oder die Hypophyse kann bei Überproduktion ihres Inkretes auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn einen über das Normale hinausgehenden Reiz ausüben oder die Tumoren könnten auch durch Fernwirkung den Reiz in die hypothalamische Region gesetzt werden. Für jede dieser Ansichten lassen sich Beweise ins Feld führen, besonders die Übersekretionstheorie mit ihrer Auswirkung auf die vegetativen Zentren der subthalamischen Region hat viel Bestechendes für sich. Vielleicht konnte auch die Neigung zur Glucosurie während der Schwangerschaft mit ihrer funktionellen Vergrößerung der Hypophyse hierher zählen, wenn nicht gerade diese Form der Glucosurie meistens normale Blutzuckerwerte zeigen würde. Es ist aber kein Grund zur Annahme einer besonderen Art von hypophysärem Diabetes (Brugsch¹²⁾ vorhanden, da es sich meist nur um eine vorübergehende Störung des Kohlenhydratstoffwechsels handelt. Interessant ist die Tatsache, daß bei Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens sowohl bei Zwergwuchs als auch bei adiposo genitaler Fettsucht im Gegensatz zu den Befunden bei Unterfunktion der Schilddrüse kein Absinken des Blutzuckerspiegels statthat. Der Mechanismus der Hypophysenglucosurie ist wie wir gesehen haben ein ganz anderer als bei der Schilddrüse. Von besonderem klinischen Reiz sind jene seltenen Fälle von Diabetes insipidus, die mit Glucosurie einhergehen. Die Hyperglucämie sowohl wie die Zuckerausscheidung bei diesen Patienten ist eine geringe, meistens geht es durch geringe diätetische Maßnahmen die Zuckerausscheidung hintanzuhalten, während die Polyurie weiterbestehen bleibt.

Nach den vorliegenden Befunden ist es schwer zu beurteilen, ob die Zuckerausscheidung bei manchen hypophysären Störungen immer durch die Korrelation der Hypophyse mit anderen inkretorischen Drüsen bedingt ist. Es hat mehr Wahrscheinlichkeit, daß die erwähnten Erkrankungen der Hypophyse mit gleichzeitiger Hyperglucämie und Glucosurie durch ihre lokalen Beziehungen zu den vegetativen Zentren in der subthalamischen Region als durch eine Korrelation mit anderen Inkretorganen verursacht werden.

Eine große Zahl von chemischen Substanzen bewirkt Anstieg des Blutzuckers und Glucosurie. Die Erscheinungen sind bei den meisten Substanzen die gleichen wie beim Adrenalin, nur nicht so heftig, so daß sie meistens der Beobachtung entgehen. Auch ihr Wirkungsmechanismus dürfte wie beim Adrenalin in einer Beeinflussung der sympathischen Nerven zu suchen sein. L. Pollak¹³⁾ hat in seinem Aufsatz über Hyperglucämie die verschiedenen Hyperglucämie erzeugenden Substanzen zusammengestellt. Das Auftreten von Hyperglucämie und Glucosurie wurde beobachtet nach Strychninjektionen (Langendorff¹⁴⁾ Bang¹⁵⁾ und Steenstrom¹⁶⁾ nach großen Gaben von Coffein und Diuretika wahrscheinlich auch nach anderen Körpern der Methylxanthinreihe ferner nach Morphin. Fast alle narkotischen Substanzen erzeugen Hyperglucämie. Beobachtet wurde Erhöhung der Blutzuckerkonzentration bei Ather, Chloroform, Chloralhydrat

Wirkung
verschiedener or-
ganischer und an-
organischer Salz-
lösungen auf den
Blutzucker

Urethan Parallehyd lediglich bei akuter Alkoholvergiftung scheint dies nicht der Fall zu sein (Oppermann²¹⁵). Der Mechanismus dieser Art von Hypernsten Untersuchungen nicht diese Hyperglucamie auf dem it doch konnten hier auch lle als Ursache angesprochen Ursache für die Steigerung der Blutzuckerkonzentration nach der Infusion der verschiedensten Salz losungen

Die Salzglucosurie wurde wohl zuerst von Rock und Hoffmann²¹⁶ für Kochsalz beobachtet ist aber später von den verschiedensten Untersuchern für die die Salz on Säuren¹⁹⁸ konnte

Salzhyperglucamie

nachweisen daß schon bei Eingabe verdünnter Säure durch den Magen und zwar in therapeutischen Dosen Hyperglucamie auftritt Nach seinen Untersuchungen wirkt die Säurezufuhr direkt auf das Leberglycogen ein und schädigt den physikalisch chemischen Zustand der Leberzelle

In der experimentellen Medizin hat die Hyperglucamie nach Asphyxie eine Reihe von Untersuchern beschäftigt Es wurde untersucht ob der Sauerstoff

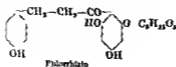
Aderlaßhyperglucamie

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100

die Aderlaßhyperglucamie angesehen werden

Phlorrhizin diabetes

Das Phlorrhizin ist das Glycosid des Phloretins (Liebermann und Isaac²¹⁷)



Der Kohlenhydratstoffwechsel

Das Phlorrhizin kommt in der Wurzelrinde von Kernobstbäumen (Apfel Birnen Kirschen Pflaumen) vor 1 g des Phlorrhizins pro Adogramm Körpergewicht bei Hunden injiziert erzeugt eine außerordentlich starke Zuckerausscheidung Die Glucosurie dauert so lange als Phlorrhizin gegeben wird Sie klingt nach kurzer Zeit wieder ab Aus diesem Grunde kann man auch ohne ernstlichen Schaden Phlorrhizin beim Menschen geben Es reagieren nicht alle Menschen gleichartig auf das Phlorrhizin nervöse und thyreotische Individuen scheinen besonders stark anzusprechen (L R Grote) Merkwürdigerweise ist die Zuckerausscheidung beim Diabeteskranken auf Phlorrhizin unabhängig von der Schwere der Erkrankung (M Rosenherg¹²⁰) Das Phlorrhizin verarmt den Organismus an Zucker Es kommt zu vollständigem Glucogenschwund in der Leber und anderen Organen so daß zur Aufrechterhaltung der Organatilität Zucker aus anderen Quellen neu gebildet werden muß Über die Größe der Zuckerneubildung (Glucogenogenie) ist viel gestritten worden und besonders der Quotient soll angeführt werden Die Angaben über den Quotienten D N bei Phlorrhizin-glucosurie schwanken von 28 1 (Macleod¹¹⁴) 375 1 (Lusk¹²¹) und in neueren sehr eingehenden Untersuchungen von Janney¹¹⁹ 343—36 1 Besonders die geschiedene Zucker sowohl bei Hunger als auch bei Fiweil und Fettfütterung lediglich sich aus den Eiweißbausteinen ableitet Man muß allerdings C v Noor den Recht geben der den Wert des D N für den Beweis der Herkunft der aus geschiedenen Zuckermengen anzweifelt Es kann kein Zweifel sein daß auch bei Phlorrhizindiabetes Zucker verbrannt wird der im Quotienten D N nicht in Rechnung steht Die gefundenen Quotienten sind aber so niedrig daß sie noch rechtigen eine andere Quelle als das Eiweiß für den Nachschub von Zucker bei der Phlorrhizinglucosurie anzunehmen (s S 269) Die Zahlen von Pflüger und Junkersdorff¹¹⁸ welche einen hohen D N (197 146) ergaben gingen von falschen Voraussetzungen bei der Berechnung der Versuche aus

Die Phlorrhizinglucosurie ist für das Studium des Diabetes mellitus von großer Bedeutung weil hier wie dort eine Verarmung der Leber an Glucogen auftritt Wir sehen deshalb auch bei lange dauerndem Phlorrhizindiabetes abnähende Störungen des Abbaues gewisser Spaltprodukte des Eiweißes und der Fettsäuren (β Oxybuttersäure und Acetonkörper) auftreten wie sie beim richtigen Diabetes beobachtet werden Diese Störung des Fettstoffabbaues ist wie später ausführlich diskutiert werden soll die Folge der Verarmung der Leber an Glucogen

Wenngleich der schwere Phlorrhizindiabetes äußerlich eine gewisse Ähnlichkeit mit dem echten Diabetes mellitus haben kann (hohe Zuckerausscheidung Ketonkörperbildung Abmagerung) so ist die Beziehung vollständig verschieden

Zuckerkonzentration des Blutes W

zindiabetes im Gegensatz zum

Blutzuckerwerte die Regel E

v Mering und auch Minkowski

Wirkung des P

deutigen Ver

arterie und 4

das Phlorrhiz

irgendeine 114

Blut zur

nicht als ei

is eine Nier

Er spritzte

der beider

schied

renzellen

Die

ndern

1 beide Störungen in

rschiedenheit ze

hon erwähnt sind

etes normale

hat bereits

geführt daß

Zuntz¹²²,

s Phlorrhiz

rt auf P

Das Ph

Fähigke

beim

h

Gefälle des Zuckers nach dem Harn zu ist beim Phlorrhizantier so stark daß weder

für die Phlorrhizinglucosurie die Einwirkung dieses Stoffes auf die Niere. Es scheint aber daß auch andere Zellen die Zucker zu speichern imstande sind in erster Linie die Leber durch Einwirkung des Phlorrhizins ihren Zucker an das Blut abgeben der dann durch die Nieren ausgeschieden wird. Es ist aber unrichtig lediglich von einer erhöhten Durchlässigkeit der Nierenzelle für den Zucker unter Phlorrhizineinwirkung zu sprechen da die Zuckerausscheidung mit einer außerordentlichen Konzentrationssteigerung des Zuckers im Harn einhergeht. Die Phlorrhizinwirkung ist auch wenn man physikalisch chemische Wirkungen auf die Zelle selbst diesem Stoff zuschreibt bis heute vollständig ungeklärt sicher ist nur daß sie in ihrem Mechanismus nicht mit der Störung des echten Diabetes mellitus zu vergleichen ist. Es sei aber bereits hier erwähnt daß es auch beim Menschen Störungen gibt bei denen niedere Blutzuckerkonzentration und Zuckerausscheidung im Harn gefunden werden (sog. renaler Diabetes, S. 373).

Bereits bei Bouchardat dem Klassiker des Diabetes findet man den klaren Hinweis daß das Pankreas mit dem wahren Diabetes mellitus etwas zu tun habe. Im Jahre 1889 machten Minkowski und v. Mering²²⁸ die grund-

Pankreas
diabetes.

bringen. Die Krönung der Entdeckung von Minkowski und v. Mering be-
deuteten die im Jahre 1922 von Banting und Best²²⁹ ausgeführten Unter-

nächst die Versuche Minkowskis nachzuprüfen. Die Resultate waren wider-

großes Stück der Drüse außerhalb der Bauchhöhle einpflanzte. Mit diesem

Das Phlorrhizin kommt in der Wurzelrinde von Kernobstbäumen (Apfel, Birnen, Kirschen, Pflaumen) vor. 1 g des Phlorrhizins pro Kilogramm Körpergewicht bei Hunden injiziert erzeugt eine außerordentlich starke Zuckerausscheidung. Die Glucosurie dauert so lange, als Phlorrhizin gegeben wird. Sie klingt nach kurzer Zeit wieder ab. Aus diesem Grunde geben Sie klingen nach Schaden Phlorrhizin beim Menschen nervös. Es reagiert nicht alle Menschen gleichartig auf das Phlorrhizin. Gravid und thyreotische Individuen scheinen besonders stark anzusprechen (L. R. Grote). Merkwürdigerweise die Zuckerausscheidung beim Diabeteskranken auf Phlorrhizin unabhängig von Organismus an Zucker. Es kommt zu vollständiger Glucosenschwund in der Leber und anderen Organen, so daß zur Aufrechterhaltung der Organstätigkeit Zucker aus anderen Quellen neu gebildet werden muß. Über die Größe der Zuckerneubildung (Glucoconome) ist viel gestritten worden und besonders der Quotient D/N als Beweis für die Quelle, aus welcher der neugebildete Zucker entsteht, soll, angeführt worden. Die Angaben über den Quotienten D/N bei Phlorrhizin sehr eingehenden Untersuchungen von Janney¹¹⁾ 3,75 (Lusk¹²⁾ und in neueren letzteren Untersuchungen von Janney¹¹⁾ 3,43—3,61. Besonders die verschiedenen Zucker, sowohl bei Hunger als auch bei Eiweiß und Fettfütterung, lediglich sich aus den Erweißbausteinen ableitet. Man muß allerdings C v. Noor den Recht geben, der den Wert des D/N für den Beweis der Herkunft der ausgeschiedenen Zuckermengen anzweifelt. Es kann kein Zweifel sein, daß auch beim Phlorrhizindiabetes Zucker verbrannt wird, der im Quotienten D/N nicht in Rechnung steht. Die gefundenen Quotienten sind aber so niedrig, daß sie noch einer reichlichen Verbrennung von Kohlenhydrat Raum geben und nicht bei der Phlorrhizinglucosurie annehmen (S. 269). Die Zahlen von Pfleger und Junkersdorff¹³⁾, welche einen hohen D/N (19,7, 14,6) ergaben, gingen von falschen Voraussetzungen bei der Berechnung der Versuche aus.

Die Phlorrhizinglucosurie ist für das Studium des Diabetes mellitus von großer Bedeutung, weil hier bei lange dauerndem Phlorrhizindiabetes ähnliche Störungen des Abbaues gewisser Spaltprodukte des Eiweißes und der Fettsäuren beobachtet werden. Diese Störung tritt auf, wie später ausführlich diskutiert werden soll. Die Folge der Verarmung der Leber an Glucogen (Ketonekörperbildung, Abmagerung) so sind doch beide Störungen in atologischer Beziehung vollständig verschieden. Diese Verschiedenheit zeigt auch in der Zuckerkonzentration des Blutes. Wie eingangs schon erwähnt, sind beim Phlorrhizindiabetes im Gegensatz zum richtigen Diabetes normale und subnormale Blutzuckernwerte die Regel. Diese Feststellung hat bereits den Entdecker v. Mering und auch Minkowski zu der Annahme geführt, daß die glucosurische Wirkung des Phlorrhizins eine Nierenwirkung sei. Zantz¹⁴⁾ führte folgenden experimentellen Versuch aus: Er spritzte einem Hund das Phlorrhizin in eine Nierenarterie und fand den Urin der beiden Nieren gesondert auf. Die Niere, in welche das Phlorrhizin injiziert war, schied früher Zucker aus. Das Phlorrhizin wirkt irgendeine Weise auf die Nierenzellen ein, daß sie ihre Fähigkeit, den Zucker Blut zurückzuhalten, verlieren. Die Zuckerausscheidung beim Phlorrhizindiabetes ist nicht als einfache Filtration, sondern als Sekretion anzusprechen (Nishi¹⁵⁾). Da

Der Kohlenhydratstoffwechsel

Versuch war die Inkretnatur des vom Pankreas erzeugten antidiabetischen Stoffes erwiesen. An Parabiosetieren zeigten später Hédon¹²⁹ und Forschbach¹³⁰ daß der Diabetes ausblieb wenn nur bei einem Parabiosepaarling das Pankreas vollständig entfernt wurde. Einen sehr interessanten Befund konnte Biedl¹³¹ bringen indem er Chylus und Lymphstrom nach außen leitete und so Zucker ausscheidung hervorrief (durch Chylus und Lymphe werden wahrscheinlich große Mengen von Pankreasinkret abgeführt).

Der Pankreasdiabetes setzt meistens sofort nach der Operation ein und ist nach zweimal 24 Stunden vollständig. Auch bei kohlenhydratfreier Nahrung scheiden die Pankreas-tiere dauernd Zucker aus und werden ketonunrsch. Die Hunde gehen an einem komahähnlichen Zustand zugrunde. Laßt man das Eiweiß aus der Nahrung fort so tritt ein enormer Eiweißzerfall bei gleichzeitigiger Glucogenverarmung der Leber ein. Es wird reichlich Zucker aus Eiweiß gebildet. Über den Quotienten D_N existieren verschiedene Zahlen die ersten Angaben von Minkowski schwanken zwischen 17—28. Die meisten Zahlen sind deshalb nicht zu verwerten weil gleichzeitig Kohlenhydrat zugeführt wurde. Auf den Quotienten selbst ist aus früher angeführten Gründen kein entscheidender Wert zu legen da die Zuckerverwertung auch beim pankreaslosen Tiere nicht vollständig aufhört.

Wird das Pankreas nur teilweise extirpiert oder einzelne kleine Drüsenstücke (Greffé sous cutané) unter die Haut eingenäht so entwickelt sich ein leichter Diabetes. Diese Form des leichten Pankreasdiabetes wurde von Sandmeyer¹³² (sog Sandmeyerdiabetes) und später von F M Allen¹³³ studiert. Bei verschiedenen Tierarten gestaltet sich die Pankreasextirpation verschieden das wichtige Inkretorgan die Langerhansschen Inseln in ihrer Anordnung bei den einzelnen Tierarten beträchtlich differieren. So sehen wir bei Fischen Inselorgane und eigentliches Pankreasdrüsengewebe getrennt. Bei Kaninchen laßt sich wegen der merkwürdigen Topographie des Pankreas bei diesen Tieren kein Diabetes erzeugen. Unterhündet man den Pankreasvorführungsgang so atrophiert das Drüsengewebe und die Langerhansschen Inseln bleiben zurück. Aus derartigen Drüsen bei denen der Ausführungsgang unterbunden war haben Banting und Best zuerst das wirksame Hormon isoliert.

Durch die Pankreasextirpation ist dauernd der Zuckergehalt des Blutes erhöht. Die Höhe des Blutzuckers bei Pankreasdiabetes ist abhängig von der Nahrung. Auch Eiweißgabe führt zur Steigerung des Blutzuckers. Die Glucogenablagerung in der Leber geht nach Pankreasextirpation stark zurück und vermindert bei ganzlicher Fastirpation der Drüse. Merkwürdigerweise findet man nach Lavulosegabe (Minkowski) im Vergleich zu Traubenzucker auch nach Pankreasextirpation noch eine relativ größere Fähigkeit der Leberglycogenbildung. Es mag dies an der chemischen Konstitution der Lavulose liegen. Glucogen setzt eine Verfettung der Leber ein. Die Verfettung hat ihre Ursache in der Zuwanderung von Fett aus den peripheren Fettdepots. Nach Wertheimer¹³⁴ kann die Fettzuwanderung durch einen Schnitt am Rückenmark zwischen erstem und siebentem Brustwirbel blockiert werden. Der Befund Wertheimers daß Fettlebern nach Insulin ihr Fett verlieren darf nicht als Beweis für die Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat angesehen werden da sich lediglich durch Insulin neues Glucogen an Stelle des Fettes setzt. Über das Material aus dem das neugebildete Glucogen entstanden ist kann aus diesen Versuchen kein bindender Schluß gezogen werden. Die chylöse Beschaffenheit des Blutesum bei Pankreasdiabetes ist im Sinne einer Fettwanderung zur Leber aufzufassen.

und ihre therapeutische Verwerthbarkeit zu prüfen. Diesem Forscher ist es nicht gelungen, eine Heilwirkung zu sehen.

Forschbachs Versuchen wurde vollständige Zuckerfreiheit und starke anti-

groß gewesen sein, da unmittelbar nach diesen Versuchen weitere Prüfungen des Zulzerschen Extraktes am Menschen unterblieben. Zulzer selbst hat noch weitere Reinigungsversuche gemacht und gelangte zu Extrakten, die zu Krampf anfallen führten, welche irrthümlicherweise ebenfalls als toxische Symptome ge- deutet wurden. Es fehlt eben bei den Zulzerschen Untersuchungen das Wesent- liche, die systematische Auswertung auf den Blutzucker. Die Versuche, ein Pankreashormon darzustellen, wurden später in Amerika von Murlin¹⁴³ auf- genommen. Auch dieser Forscher gelangte zu Extrakten, die auf die Glucosurie wirksam waren. Murlin ging jedoch verschiedenen Irrwege so daß er nicht zur vollen Auswertung seiner Versuchsergebnisse kam. Erst der systematischen Arbeit von Banting und Best¹⁴⁴ ist es gelungen, aus dem Pankreas ein für die Therapie brauchbares Hormonextrakt herzustellen. Was die Versuche von Banting und Best von allen vorhergehenden heraushebt, sind zwei Voraus- setzungen, von denen diese beiden Forscher ausgingen.

Darstellung
Insulins

1 Banting und Best gingen von der Überlegung aus, daß das Trypsin das Pankreashormon zerstört und deshalb bei der Darstellung möglichst frühzeitig ausgeschaltet werden müsse.

2 Die methodische Anordnung, den Extrakt an dem Blutzuckergehalt der Versuchstiere als Test für die Wirksamkeit des Extraktes zu benutzen. Es wurde hier zu weit führen die verschiedenen Versuche zu erörtern, welche Banting und Best ausführten, um Eiweiß und Trypsin aus den Extrakten auszuschalten. Nachdem zuerst Banting salzsaurehaltigen Alkohol zur Ex- traktion verwandte, benutzte Collip¹⁴⁵ später nur mehr Alkohol in verschiedenen Konzentrationen, für die Großdarstellung nahm man¹⁴⁷ 95prozent Aceton, das leicht mit Essigsäure auf 0.1% angesäuert war. Die verschiedenen wiederholt fraktionierten Extrakte wurden im Vakuum oder warmem Luftstrom eingengt, bis nach wiederholter Aufnahme in Alkohol eine praktisch eiweiß- und trypsin- freie Flüssigkeit resultierte, deren Hormongehalt durch die Wirkung auf den

Insulinrinne

In neuester Zeit glaubte Abel¹⁴⁸, das Hormon krystallisiert zu haben. Eine Bestätigung konnte bisher von den Nachprüfern (Freudenberg¹⁴⁹) nicht erbracht werden. Über die chemischen Eigenschaften des Hormons ist man noch voll- ständig im unklaren. Es scheint nur so viel festzustehen, daß das Hormon wahr- scheinlich Peptidnatur hat, da es durch proteolytische Fermente, wie Trypsin, Pepsin und Erepsin, zerstört wird. Über die Bausteine dieses hypothetischen

Chemische
Eigenschaft
des Insulin

Der Kohlenhydratstoffwechsel

als Leberglycogen zurückgehalten wird. Ist stirpirt man nun einem pankreaslosen Tiere auch die Leber wie dies neuerdings Mann und Magath¹²⁰ getan haben, so sinkt der Blutzucker ebenso wie wenn man die Leber allein extirpirt. Aus dieser Tatsache sind die verschiedensten Schlüsse gezogen worden. Man konnte glauben, daß bei fehlendem Pankreas sinkt trotz Leberausschaltung sich Zucker im Blute anheulen müsse. Dieser Schluß ist aber durchaus nicht zwingend. Es ist noch durchaus unbewiesen, daß die Zuckerverbrennung in anderen Organen besonders im Muskel vom Pankreas sinket abhängig ist und daß der Zuckerverbrauch in anderen Organen im Gegensatz zur Leber zwangsläufig die Glycogenstufe durchlaufen muß. Es ist möglich, daß der Zuckerabbau besonders in der Muskulatur zwar über die Glycogen sich vollziehen aber auch nach Veresterung des Zuckers mit Phosphorsäure (Lactacodogen) bewerkstelligt werden kann. Der Zuckerabbau in der Muskulatur dürfte also auch nach Pankreasextirpation weitergehen. Entfernt man aus dem Organismus auch die Leber, das Organ der Zuckerneubildung und der Zuckerspeicherung, so wird bei fortwährender Zuckerverbrennung ein Mangel an Zucker eine Hypoglycämie im Frische nur treten müssen. Gegen diese Auffassung wurden auch die Versuche von Burn und Dale¹²¹ keinen Beweis bilden. Da diese Autoren nur zeigten, daß die Zuckerverbrennung in der Peripherie unter Insulin erhöht ist, was unserer Auffassung entspricht, daß daher dessen ungeachtet der Zuckerabbau in der Muskulatur im Gegensatz zur Leber nicht nur über die Vorstufe des Glycogens sondern auch über die Zuckephosphorsäureester gehen kann.

Über die Ursache des Pankreasdiabetes machten die Entdecker v. Mering und Winkowski bereits die Annahme, daß das Pankreas eine Substanz im Blut abgibt, deren Gegenwart für den Zuckerverbrauch unerlässlich ist. O r Noorden schloß sich der Auffassung der französischen Autoren (Chauveau und Hal¹²²) an, die eine Deutung gaben, welche die Entdecker des Pankreasdiabetes meist gebilligt haben. C v Noorden glaubt, daß das Pankreas sinket der (Glycogenmobilisierung entgegenarbeitende und gewissermaßen ein Dämpfer der Adrenalinwirkung sei. Eine Auffassung der zunächst sehr viel Bestechendes hat. Bei der Beschreibung der Theorie des Diabetes und der Insulinwirkung wird das für und wider der Noordenschen Ansicht ausführlich zu besprechen sein. Hier sei nur so viel gesagt, daß Nebennierensinkret und Pankreas sinkret keine direkten Antagonisten sind. Das Nebennierensinkret hat mit der diastatischen der Zuckermobilisierung Wirkung der Leberzelle zu tun, während das Pankreas sinkret kein Antagonist der Leberdiastase ist, sondern ein Hormon, das den Aufbau des Leberglycogens also einen synthetischen Vorgang auslöst. Zweifellos wird beim Fehlen der synthetischen Vorgänge und des ihn auslösenden Hormones das Adrenalin eine stärkere Auswirkung auf den diastatisierenden Vorgang haben, weil es der Mobilisation entgegenzusetzen ist. So widerstreitend die Theorien über den Wegfallen einer durch das Pankreas ausgelösten Dämpfung ist, aber nicht in dem Wegfallen einer durch das Pankreas ausgelösten Ausschaltung des Pankreas vollständig gleich. So stehen die Fundamentele der Entdeckung von v. Mering und Winkowski, bleibt das Blut abgegeben, werden der für die Zuckerverbrennung unerlässlich sei verantwortliche bereits Winkowski diese Substanz aus dem Pankreas herzustellen.

und ihre therapeutische Verwertbarkeit zu prüfen. Diesem Forscher ist es nicht gelungen, Extrakte herzustellen, von denen irgendeine Heilwirkung zu sehen war. Seit der Entdeckung des Pankreasdiabetes haben die Versuche, aus dieser Drüse die wirksame Substanz herauszuholen, nicht mehr geruht. Nahe am Erfolg waren Blumenthal²⁴² und Zulzer²⁴³. Zulzer erzielte bereits mit Pankreasextrakten bei diabetischen Patienten Verminderung von Glucosurie und Ketonurie. Merkwürdig mutet es an, wenn man die Arbeit von Forschbach²⁴⁴ aus der Minkowskischen Klinik liest, der mit Zulzerschen Pankreasextrakten gearbeitet hat. In Forschbachs Versuchen wurde vollständige Zuckerkfreiheit und starke anti-

und nicht dem Hormongehalt zuschrieb. Jedenfalls müssen die Erscheinungen des Fiebers und der Anaphylaxie in den Forschbachschen Versuchen sehr groß gewesen sein, da unmittelbar nach diesen Versuchen weitere Prüfungen des Zulzerschen Extraktes am Menschen unterblieben. Zulzer selbst hat noch weitere Reinigungsversuche gemacht und gelangte zu Extrakten, die zu Krampfanfällen führten, welche irrtümlicherweise ebenfalls als toxische Symptome gedeutet wurden. Es fehlt eben bei den Zulzerschen Untersuchungen das Wesentliche, die systematische Auswertung auf den Blutzucker. Die Versuche, ein Pankreashormon darzustellen, wurden später in Amerika von Murlin²⁴⁵ aufgenommen. Auch dieser Forscher gelangte zu Extrakten, die auf die Glucosurie wirksam waren. Murlin ging jedoch verschiedene Irrwege, so daß er nicht zur vollen Auswertung seiner Versuchsergebnisse kam. Erst der systematischen Arbeit von Banting und Best²⁴⁶ ist es geglückt, aus dem Pankreas ein für die Therapie brauchbares Hormonextrakt herzustellen. Was die Versuche von Banting und Best von allen vorhergehenden heraushebt, sind zwei Voraussetzungen, von denen diese beiden Forscher ausgingen.

Darstellung d.
Insulins

1 Banting und Best gingen von der Überlegung aus, daß das Trypsin das Pankreashormon zerstört und deshalb bei der Darstellung möglichst frühzeitig ausgeschaltet werden müsse.

2 Die methodische Anordnung, den Extrakt an dem Blutzuckergehalt der Versuchstiere als Test für die Wirksamkeit des Extraktes zu benutzen. Es wurde hier zu weit führen, die verschiedenen Versuche zu erörtern, welche Banting und Best ausführten, um Eiweiß und Trypsin aus den Extrakten auszuschalten. Nachdem zuerst Banting salzsaurehaltigen Alkohol zur Extraktion verwandte, benutzte Collip²⁴⁷ später nur mehr Alkohol in verschiedenen Konzentrationen (von 1 bis 100%).

Blutzucker ausgewertet wurde

Als Insulineinheit wird ein Drittel der Menge definiert, die den Blutzucker eines Normalkaninchens von 2 kg Gewicht, welches 24 Stunden kein Futter erhalten hatte, innerhalb von 2 Stunden auf 100 mg/l senkt.

Insulineinheit

Eben siehe
Eigenschaften
des Insulins

ständig im unklaren. Es scheint nur so viel festzustehen, daß das Hormon wahrscheinlich Peptidnatur hat, da es durch proteolytische Fermente, wie Trypsin, Papain und Prepsin, zerstört wird. Über die Bausteine dieses hypothetischen

Peptids ist man noch ganz im unklaren. Man vermutet nur wegen des S gebaltes der Pankreasextrakte, daß ein Paarling Schwefel enthält. Es liegt eine Beziehung zu einem Ahkömmling des Cystins anzunehmen, bisher im Organismus nur diesen schwefelhaltigen Eiweißbaustein kennlos. Tieren in besonders eingehender Weise studiert. Sie gingen dabei, gendrer Weise vor. Nach der Pankreasexstirpation wurden die Tiere zum mit Insulin wieder aufgefüttert, damit die Insulinwirkung an relativ in gi Allgemeinen Zustände befindlichen Tieren studiert werden konnte. Bei den folgenden Kurve von Macleod wiedergegebenen Resultaten wurde dem Versuchstier 6 Wochen vor dem Versuche das Pankreas herausgenommen und fortlaufend mit Insulin die Erscheinungen des Diabetes zurückgedrängt, so daß das Tier Fett ansetzte. 3 Tage vor dem Versuche wurde das Insulin abgesetzt, so

daß sich die Erscheinungen des Pankreasdiabetes vollausbildeten. Morgens wurden 20 Einheiten Insulin gegeben und nach 50, 70 und 100 Minuten das Blut auf Zucker, β Oxybuttersäure und Phosphate untersucht. Auf dieser Kurve ist ersichtlich, daß der Abfall des Blutzuckers den Abfall der Blutphos

Wirkung des Insulins auf den Blutzucker und den Gehalt des Blutes an Acetokörpern

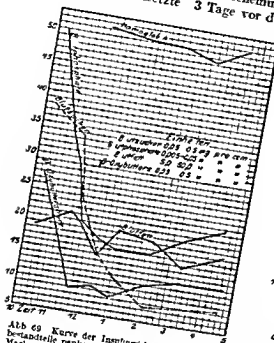


Abb. 69. Kurve der Insulinwirkung auf die Blutbestandteile pankreasexstirpierter Mäuse (Chalkoff, Macleod, Markowitz und Simpson. *Amer. Journ. of physiol.* 1922.)

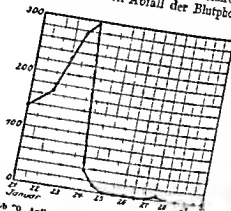


Abb. 70. Aufst. von der Ketonekörper nach Verabreichung von Extrakt (Ranting, Best, Collip, Campbell und Fischer. *Can. med. Ass. Journ.* Bd. 22, S. 111 1922.)

phate und der β Oxybuttersäure überdauert. Die Schwankungen im Blutfettgehalt sind nicht besonders eindeutig. Der Auffassung, daß bei fetten Tieren der Hungerblutzucker eine Beziehung der Zuckerbildung aus Fett anzeigen würde, kann man nicht ohne weiteres beipflichten. Aus dieser Kurve geht eindeutig hervor, daß das Insulin gleichmäßig auf den Blutzucker und den Ketongehalt einwirkt, d. h. daß mit Schwanden des Blutzuckers, was einer Verwertung der Glucose gleichzusetzen ist, die Ketonkörper verschwinden. Gerade dieser Parallelismus von Zurückgehen von Ketonkörpern in Relation zum Blutzucker ist eine Stütze der Auffassung, daß durch das Insulin der Zucker für den pankreasdiabetischen Organismus wieder verwertbar wird. Vorläufig mag dahingestellt bleiben, auf welchem Wege der Zucker durch Insulin wieder verwertbar gemacht wird. Gleichzeitig mit dem Zurückgehen der Ketonkörper im Blut sinkt auch die Ketonkörperausscheidung im Urin ab. Folgende Tabelle

Tabelle (nach Macleod)

Zucker und Ketonkörperausscheidung bei pankreaslosen Hunden

Datum	Insulin	Gesamte Leucin- ausschei- dung mg	Gesamte Trauben- zucker- ausschei- dung g	Gesamte Keton- körper- ausschei- dung mg	Bemerkungen
6 Januar	kein	1000	99.7	100	—
7	vorm	375	93.4	187	Blut Z 0.350 %
7	nachm	ja	—	—	Blut Z 0.085 %
8	kein	495	4.9	nichts	—
9		395	9.9	—	—
10		370	9.60	—	—
11		275	25.2	34	—
12		395	93.4	55	—
13	vorm	750	18.0	114	—
13	nachm	ja	—	—	—
14		600	8.0	nichts	—

vorhanden ist. Durch die Insulingabe ist scheinbar so viel Leberglycogen gebildet worden, daß auch nach Entziehung des Insulins genügend Leberglycogen vorhanden ist, um für das Abtrennen der ketogenen Substanzen vorzuhalten. Mit weicherer Toleranz d. h. mit reichlichem Leberglycogenvorrat und Leber

Die von Minkowski gemachte Beobachtung, daß pankreaslose Hunde nur Spuren von Leberglycogen enthalten, ist eine der grundlegendsten Beobachtungen, die die Wirkung auf das Leberglycogen durch Traubenzucker, Gegenteile und Belastung zeigt.

Gabe von Insulin und Traubenzucker bei pankreaslosen Hunden. Die folgenden

Tabelle (nach Macleod)

Datum	Tag, an dem Pankreas extirpiert	Insulin- Zuckertage	Leberglycogen
24 Februar 1900	7	5	12.5%
14 Januar 1900	4	weniger als 1	2.0
28 April 1900	3	2	11.40
2 Mai 1902	5	1	4.60

deutlich die Wirkung des Insulins bei gleichzeitiger Zuckergabe auf das Leberglycogen. Für die Theorie der Insulinwirkung, die später noch ausführlich besprochen werden soll, ist die Bildung von Leberglycogen von prinzipieller Bedeutung.

Der Kohlenhydratstoffwechsel

Vorgänge abgeben. Bemerkenswert ist, daß die Leberglycogenbildung beim pankreaslosen Tiere (Hund und Katze Cor²⁵⁰) sich auch vollzieht ohne daß gleichzeitig größere Zuckermengen gerichtet wurden. Es kann also der im diabetischen Organismus angehäufte Zucker oder aus Eiweiß neugebildeter Zucker in der Leber glycogen übergeführt werden. Für den Wirkungsmechanismus des Insulins wichtig ist die Beobachtung, daß bei pankreaslosen Hunden nach Insulingabe der Glucosegehalt der Gewebe zuvorderst der Muskulatur und des Herzes sich nicht wesentlich ändert. Es soll sogar nach Cruickshank²⁵¹ bestätigt durch Macleod²⁵² der Glucosegehalt des Herzens pankreasloser Tiere eher größer als kleiner sein als der von normalen Tieren. Unter diesem Gesichtspunkt sind die Veränderungen des Glucosegehaltes der verschiedenen Gewebe nach Insulingaben mit größter Vorsicht zu bewerten.

So eindeutig die Angaben der verschiedenen Autoren über die Anreicherung der Leber mit Glucose oder über die Bildung von Glucose nach Insulingabe mit Insulin auf die Bildung von Leberglycogen nach Insulingabe mit Insulin und Macleod²⁵² fanden, daß Insulin und gleichzeitig Kohlenhydratzufuhr das Leberglycogen bei normalen Tieren nicht vermehrt. Die Untersuchungen glauben, daß Leberglycogen wohl im Überschuß gebildet aber durch den gleichzeitig durch Insulin hervorgerufenen Glucosehunger der Gewebe wieder mobilisiert wird. Dudley und Harrian²⁵³ erzeugten bei gut genährten Tieren durch Insulin Krämpfe und heißen die hypoglycämischen Symptome möglichst kurz bestehen. Verkürzungen soll sich bei diesen Tieren wohl eben vermindernd des Muskelglycogens aber reichlich Leberglycogen gefunden haben. Lesser²⁵⁴ und seine Mitarbeiter untersuchten ebenfalls die Insulinwirkung bei gesunden Tieren. Sie fanden, wie die übrigen Untersuchungen, daß der Zucker unter Insulin sehr rasch aus der Blutbahn verschwindet und daß die Bildung von neuem Leberglycogen bei gesunden Tieren unter Insulin keine dauernde ist. Jedenfalls geht aus diesen Untersuchungen hervor, daß man im Gegensatz zum pankreaslosen Tier beim gesunden Tier die durch Insulin erzeugte Hypoglycämie nicht allein auf einen synthetischen Vorgang in der Leberglycogenbildung zurückführen kann, sondern daß erhebliche Mengen von Zucker aus dem Blut dadurch verschwinden, daß sie an die Gewebe herangebracht werden. Die Form, in welcher der Zucker unter Insulinwirkung den Geweben zugeführt wird, ob als Glucose oder in Form einer sonstigen Zwischenstufe ist vollständig ungeklärt. Untersuchungen, die den Zweck hatten, die Einwirkung des Insulins auf den postmortalen Glucosenschwund zu untersuchen, kamen eindeutig zu negativen Resultaten (Macleod²⁵⁵, Collazo²⁵⁶).

Die Einwirkung des Insulins auf hyperglycämische Zustände nichtpankreatogener Natur (Figure Adrenalin Asphyxia) wurden von Noble und O'Brien²⁵⁷ studiert. Eindeutig brachte Insulin bei allen diesen Formen der Hyperglycämie den Blutzucker unter Aufrechterhaltung des Glucosebestandes der Leber zum Absinken.

Noble und Macleod²⁵⁷ und Issekutz²⁵⁸ untersuchten das Glucosebildungsvermögen der Leber mittels Durchstromungsversuche des Organs unter Insulinzusatz. Am überlebenden Organ wurde im Gegensatz zu den lebenden Tieren unter Insulin keine Einwirkung beobachtet. Um so überraschender waren die Ergebnisse, daß im Leberbrühe normaler und arbeitender Tiere keine Einwirkung des Insulins auf den Glucosegehalt der Leber beobachtet wurde. Unterschiede hinsichtlich des Glucoseaufbaues eine Leberbrühe aufschwemmung eines mit Insulin behandelten Hungertieres Sauerstoff geleitet so fand sich nach der Bebrütung weniger Zucker als vorher.

Wurde durch Hingertiere weniger Zucker als vorher

und die entstandene Milchsäuremenge war nicht groß genug um die verschwundene Zuckermenge zu decken. Im Leberbrei normaler Tiere ohne Insulin soll bei Abwesenheit von Sauerstoff ein Zuckeranstieg bei Anwesenheit von Sauerstoff ein Zuckerabfall festzustellen sein. Diese Autoren glauben auf Grund der Beschleunigung der oxybio-
 Im Laboratorium Macleods

kankeaslosen Tieren besteht. Normale Tiere zeigen nach Insulin trotz Sinkens des Leberglykogens bei pankreaslosen Tieren auf ein Vielfaches

Versuche den Betrag des Traubenzuckers der durch Insulin zur Verwertung gebracht werden kann (das Glucoseäquivalent des Insulins) durch Versuche an pankreaslosen Tieren zu berechnen sind von verschiedenen Autoren gemacht worden (Frank M. Allen¹⁴⁹). Obgleich das Äquivalent bei manchen Tieren scheinbar konstant ist zeigt sich doch daß es bei gleichbleibender Kohlenhydratzufuhr bei kleinen Insulingaben höher ist als bei großen. Das Kohlenhydratäquivalent wird sicher auch schwanken je nachdem vorher Insulin verabreicht wurde oder nicht. Es wird weiterhin verschieden sein je nach dem jeweiligen Funktionszustand der vorhandenen Pankreasreste. Der Vorschlag das Insulin nach Glucoseäquivalenten zu testieren erscheint aus diesen unklaren

Glucoseäquivalent d. Insulin 106.

Beim Pankreasdiabetes findet sich wie beim schweren menschlichen Diabetes eine starke chylöse Beschaffenheit des Blutserums die auf einen starken Fettgehalt des Blutserums zurückzuführen ist. Parallel gehend mit dem Schwund der Wirkung auf den Fettstoffwechsel

von Zucker bei pankreaslosen Tieren im wesentlichen keine Änderung manchmal einen leichten Abfall. Zuckerzufuhr und Insulin erzeugen beim pankreaslosen Tier ein deutliches Ansteigen des RQ unter gleichzeitiger Vermehrung des Leberglykogens. Einige Beobachter (Davies, Lambie, Lyon, Wehkins und Robson¹⁵¹) stellten fest daß der RQ auch nach Insulininjektionen abfallen kann. Diese Autoren erklären diese Befunde dadurch daß das Alkali welches die Ketonkörper durch Insulin frei wird reichlich Kohlensäure bindet. Auf diese Weise wird die relative Menge der Kohlensäure in der Expirationsluft herabgesetzt und ein unrichtiger RQ vorgetauscht.

Der Kohlenhydratstoffwechsel

weder ein Beweis wie unzuverlässig der R Q zur Beurteilung intermediärer Stoffwechselvorgänge ist. Normale Tiere zeigen in ihrem respiratorischen Stoffwechsel nach Insulindarreichung keine einheitlichen Erscheinungen. Dickson und Pemberton fanden, daß der R Q unmittelbar nach Insulin beim normalen Tier ansteigt, daß aber dieses Ansteigen parallel geht mit der mit der Hypoglycämie verbundenen Unruhe und Überventilation. Aus den Versuchen von G. S. Eadie und Macleod geht hervor, daß der respiratorische Stoffwechsel beim gesunden Hund zunächst in dem Maße angeregt wird, als der Blutzucker fällt. Die Stoffwechselsteigerung ist von einer heftigen Reizung des Atemzentrums und der Herzfrequenz begleitet. Diese Erscheinungen setzen vor den Vasokonstriktionen ein und werden durch Muskelkrämpfe noch ausgesprochen. Der merkwürdigste Befund dieser Autoren ist darin zu erblicken, daß Zuckerinjektionen im ersten Stadium der Insulinwirkung beim gesunden Tiere unter Aufrechterhaltung des normalen Spiegels des Blutzuckers keine Änderungen des respiratorischen Stoffwechsels entstehen lassen. Ein Zusammenhang der Höhe des Blutzuckerspiegels mit der Regulation des Blutzuckerspiegels wird von amerikanischen Autoren diskutiert zu verschiedenen Seiten (Dudley, Laird, Trevan und Boock²⁴⁹) bestätigt wurden.

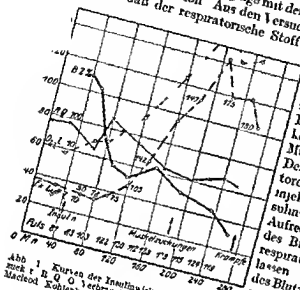


Abb. 1. Kurven der Insulinwirkung auf den Blutzucker, R. Q. und P_{O_2} (Auszug aus Macleod: Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin 1927).

Die verschiedensten Beobachter sahen, daß unter Insulin beim Normalen und Diabeteskranken der Sauerstoffverbrauch vermehrt ist, die Kohlensäureausscheidung ansteigt und somit der R Q sich erhöht. Da dieser Anstieg (R Q im Frühstadium des Blutzuckerabfalls) vermehrt ist, die Kohlensäurevermehrung des Kohlenhydratanteils bei den Gesamtverbrennungen eine relative ohne daß dabei der gesamte respiratorische Stoffwechsel beeinflusst zu werden braucht. Bei curarisierten Kaninchen fand Krogh²⁴⁸ ebenfalls einen Anstieg des R Q bei gleichbleibender Sauerstoffzehrung. Er glaubt auch, daß die charakteristische um der Insulinwirkung sei eine qualitative Änderung, wobei bei gleichbleibender Höhe der Gesamtoxydationen der Anteil Kohlenhydrat welcher verbrannt wird größer ist. Einen sehr wichtigen Beitrag für die Beendigung des respiratorischen Stoffwechsels durch Insulin lieferten Burn und Dale²⁴⁹ durch ihre Versuche an dekapierten und ovariectomierten Katzen. Infolgedessen wurde Zucker ohne Insulin so wie der Sauerstoffverbrauch geringer bei niedrigerem Blutzucker. Wurden Zucker und Insulin injiziert, so stieg der Sauerstoffverbrauch unmittelbar nach der Insulininjektion auf. Wenigleich die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs sofort und gleichzeitig mit dem Blutzuckerabfall eintrat, so reicht doch nach ihrer Berechnung der Mehrverbrauch an Sauerstoff nicht aus, um zu beweisen, daß die Gesamtmenge des Zuckers der aus der Durchstromung flussigkeits verschwunden ist verbrannt worden ist. Der R Q bei diesen Ver-

suchen war immer ca 1. Die Versuche zeigen ferner, daß die Fähigkeit, Zucker in den Muskeln zu verbrennen, diesen Tieren auch ohne Pankreas und Leber

Hauptmenge dieses Zuckers in diesen Versuchen geworden ist, da, wie erwähnt, die Sauerstoffzehrung nicht ausreicht, um eine vollständige Verbrennung anzunehmen. Diese Versuchsergebnisse von Burn und Dale sind durch neuere Untersuchungen von Best, Hoet und Marks²⁴⁴ überholt, die ebenfalls an dem Daleschen Katzenpräparat zeigen konnten, daß die unter der Wirkung großer Insulindosen mehr verschwindende Glucose entweder oxydiert oder als Glucogen abgelagert wird. Jedenfalls konnten diese Autoren keinen Anhaltspunkt in ihren

Bornstein und Holm²⁴⁵) Fast alle Untersucher finden übereinstimmend ein Ansteigen des R Q und eine vermehrte Sauerstoffzehrung und schließen auf eine Vermehrung der Kohlenhydratverbrennung nach Insulin. Es sei hier noch einmal betont, daß man bei Bewertung des respiratorischen Stoffwechsels auf Vorgänge des intermediären Stoffwechsels nicht vorsichtig genug sein kann. Veränderungen des R Q nach oben können nicht eindeutig als Steigerung, ein Heruntergehen nicht als Verminderung der Kohlenhydratverbrennung angesehen werden.

Das Sinken des Blutzuckers auf niedere Werte ist schon vor der Insulinära beobachtet worden. Bock und Hoffmann²⁴⁶ waren die ersten (1874), die nach Leberausschaltung aus der Zirkulation einen Abfall des Blutzuckers eintreten sahen. Diese Beobachtung blieb lange ungenützt. Pavy und Siau²⁴⁷ entdeckten

H₂ poglućanje
und Insulin

... nach dem Ansteigen blutucker wieder, das beweist, daß die Tiere trotz normalem oder erhöhtem Blutzucker unter Erscheinungen der Entkräftung starben. Enderlein, Thannhäuser und Jenke²⁴⁸ konnten die Versuche von Mann und Magath in weitgehendem Maße bestätigen.

Bei der neuerdings von Mann und Magath²⁴⁹ ausgearbeiteten Methode der Leberextirpation kann die Leber nach Ausbildung eines Kollateralkreislaufs zwischen V. Cava und Thorakalvenen ohne Störung des Kreislaufs entfernt werden, so daß die Tiere sich erholen und einige Stunden normal bleiben. Nach diesem Experiment kommt es zu ...
mehr ver
weiter u
Reflexen

Reflexe in gesteigerter Form zurück und bleiben lebhaft. Als bald kommt es zu charakteristischen Muskelzuckungen, die in allgemeine tonisch klonische Krämpfe übergehen. Nach dem Ausbruch dieser Symptome leben die Tiere meist nur noch 2 Stunden. Der Blutzucker sinkt bis auf Werte von 0,04—0,03% ab, bei denen der Tod eintritt. Der kausale Zusammenhang dieser Symptome mit der Hypoglycämie geht aus der eindeutigen Wirkung von Traubenzuckerinjektionen hervor, die in jedem Stadium zur vollständigen Erholung führt. Diese Wirkung kann oft wiederholt werden. Nach 12—14 Stunden treten andere Symptome auf, die nicht durch Traubenzucker rückgängig gemacht werden können und unter denen das Tier trotz normalem oder übernormalem Blutzucker stirbt.

Für die Klinik hat die Hypoglycämie durch die Einführung des Insulins als souveränes Mittel für die Diabetesbehandlung große Bedeutung erlangt. Die Frage, wodurch kann eine erhebliche Senkung des Blutzuckerspiegels erfolgen und wie ist der Mechanismus des Insulins auf die Senkung des Blutzuckerspiegels, hängt eng mit der Frage der Gesamtinsulinwirkung zusammen. Die nachstehende Erklärung für die Hypoglycämie nach Insulin ist die Annahme, daß der Zucker durch das Insulin in eine leicht oxydierbare Form übergeführt und verbrannt wird. Die in dem vorhergehenden Kapitel besprochene Erhöhung des R. Q. nach Insulin wurde in diesem Sinne gewertet. Es wurde aber bereits darauf hingewiesen, wie vieldeutig der R. Q. ist und man über eine gewisse Wahrscheinlichkeit hinaus nicht zu einer kausal zwingenden Schlußfolgerung lediglich auf Grund des R. Q., in dieser Frage kommen kann. Auch die Versuche von Burn und Dale²⁴¹ zeigen, daß nicht aller Zucker, der aus dem Blute verschwindet tatsächlich verbrannt wird, da der Sauerstoffverbrauch trotz erhöhtem R. Q. nicht entsprechend ansteigen ist.

Nachdem man gesehen hat, daß das Insulin beim pankreaslosen Tier zu einer starken Anhäufung des Leberglycogens führt, hat man angenommen, daß die Glucose infolge der stark angeregten Synthese zu Glucogen aus der Blutbahn herausgenommen und in der Leber zurückgehalten wird. Daß die Leber nicht das alleinige Organ ist, welches den Zucker aufnimmt, zeigen ebenfalls die wichtigen Versuche von Burn und Dale²⁴¹, welche auch im Herz-Lungen-Muskel-Präparat von dezernierten Tieren den Zucker aus dem Blut verschwinden sahen. Wahrscheinlich sind alle beiden Möglichkeiten für die Entstehung der Insulinhypoglycämie gegeben, vermehrter Kohlenhydratumsatz und vermehrte Bildung von Glucogen in der Leber und in anderen Organen sowie von Kohlenhydrat-Phosphorsaure-Estern in der Muskulatur. Nur in gewissem Sinne ist ein Antagonismus zwischen dem Insulin und dem Adrenalin zu sehen, da durch das Adrenalin die Diastaseerzeugung vorruft und durch Insulin die Diastaseerzeugung gehemmt wird. Der Hypoglycämie

keine weitere und nach Leber und Pankreas-kohlenhydratbildner, die Leber, den Verbrauch in der Peripherie kein neuer Nachschub geleistet werden. Man sieht auch gerade aus den Versuchen von Mann und Magath, daß die Hypoglycämie nach Leberausschaltung eine Zeitlang durch Zuckerinjektionen behoben werden kann, daß aber allmählich der Zuckerspiegel wieder sinkt. Es ist daher zu erwarten, daß die Leberfunktionen nicht ausgemacht werden können. Mann und Magath²⁴⁰

hinsichtlich des Auftretens von hypoglycämischen Symptomen beim leber- und pankreaslosen Tiere. Bei diesen Tieren ist durch Zuckerinjektionen im Gegensatz

zum leberlosen Tiere sehr bald ein Ansteigen des Blutzuckers zu beobachten, trotzdem treten bei hohem Blutzuckergehalt hypoglucämische Symptome auf. Solche Tiere verhalten sich einerseits wie diabetische Tiere (Ansteigen des Blutzuckers auf Zuckerezufuhr), andererseits wie leberlose Tiere (frühzeitige hypoglucämische Symptome). Es scheint, als ob die Pankreas- und leberlosen Tiere den injizierten Zucker in der Peripherie weniger verwerten können als ein Tier, dem nur die Leber entfernt ist. Es konkurrieren hier zwei Erscheinungen, der diabetische Komplex und der Symptomenkomplex, der nach Entleberung auftritt. Wenn solche Tiere trotz bestehender Hyperglucämie hypoglucämische

Symptomen trotz Gegenwart von Zucker äußert. Warum nach Pankreasextirpation allein trotz bestehender Hyperglucämie der Zucker in der Peripherie besser verwertet wird, als nach gleichzeitiger Pankreas- und Leberextirpation, konnte darin seinen Grund haben, daß die Leber selbst umstande ist, bei nur geringen Pankreasresten etwas Glucogen zu halten und dadurch den verwertbaren Zucker in die Peripherie nachzuschieben. Zweifellos besteht zwischen der Gesamtheit der hypoglucämischen Erscheinungen und der Höhe des Blutzuckerspiegels bei funktionierendem Pankreas ein kausaler Zusammenhang, da Zuckereinjection unter dieser Voraussetzung alle hypoglucämischen Zeichen aufhebt und zur vollständigen Gesundheit führt. Es wäre aber unrichtig, das verminderte Angebot an Zucker für die hypoglucämischen Krämpfe allein verantwortlich zu machen. Es dürfte vielmehr der Mangel an Zucker zu schweren Störungen des Zellstoffwechsels führen, die krampferregende pathologische Intermediärprodukte entstehen lassen. Ebenso wichtig wie die Tatsache, daß überhaupt Zucker vorhanden ist, muß die Möglichkeit eingeschätzt werden, diesen Zucker in eine verwertbare Form umzupragen. Hier offenbart sich der enge Zusammenhang zwischen Pankreas und Leber, indem das Pankreas die Umprägung des Zuckers in eine verwertbare Form über die Stufe Glucogen bewirkt, während die Leber als Kohlenhydratdepot und als Bildungsstätte der Kohlenhydrate aus anderen Nährstoffen für die ständige Anwesenheit von Zucker in den Geweben sorgt.

Im normalen Blute ist ständig Fett bis zu ca. 1% vorhanden. Diese Fettmenge gibt sich meistens nicht besonders zu erkennen. Reichert auch Fett im Blute an, so gewinnt das Blut ein milchiges Aussehen. Diese milchige oder, wie man auch sagt, chylöse Beschaffenheit des Blutes geht sehr oft parallel mit der Schwere der diabetischen Erscheinungen. Es muß aber durchaus nicht immer sein, daß die Lipämie bei schweren Diabeteskranken besonders stark ist. Im Blut des lipämischen Diabetikers findet man Werte, die den Normalwert um das drei- bis sechsfache übertreffen und unter Umständen bis zu 18% (E. Stadelmann²⁷⁵, B. Fischer²⁷⁶) und sogar noch höher gehen können. Die Ursache des vermehrten Fettgehaltes wird nach den heute gültigen Anschauungen in einer Fettwanderung erblickt. Das Fett zieht von der Peripherie in das Organ, in welchem die Hauptumsetzungen erfolgen, in die Leber. Parallel gehend mit dem Schwund des Leberglucogens tritt die Fettwanderung auf und offenbart sich in der Leber selbst. Die Parallele finden wir nicht nur bei Zuständen, bei denen d. Die Lipämie schwindet

Lipämie und
Lipoidurie

der Wanderung des Fettes zur Leber wird das in der Peripherie mobilisierte

Ein
nseren

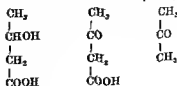
Die Beziehungen sind aber lediglich indirekter Natur und direkt nur mit dem Kohlenhydratansatz in der Leber gegeben

so färbt eine 1proz. Methylenblaulösung das Diabetikerblut blaßgrün, während ein Ausstrich von gesundem Blut intensiv blau wird. Auch andere Farbstoffe in 2%iger Lösung macht, glauhte
les Diabetikerblutes diese Erscheinung hervorruft. Es zeigte sich aber nach den Versuchen von A. Loewy²²¹, daß gewaschene Blutkörperchen, denen der Zucker durch Waschen entzogen sein sollte, sich ähnlich verhalten. Die Reduktion von Methylenblau durch Diabetikerblut ist eine vieldeutige und nicht auf einen einheitlichen Nenner zu bringen.

Beim Diabetikerkrankten fand Hallervorden²²², daß große Mengen Ammoniak ausgeschieden wurden. Schluß, daß die Ammoniakvermehrung Saure bedingende Stadelmann²²³ glaubt. Minkowski²²⁴ war es wieder, der feststellte, daß nicht α -Crotonsäure, sondern β -Oxybuttersäure vom Diabetiker ausgeschieden wird. Kulz²²⁵ identifizierte die Oxybuttersäure als linksdrehende β -Oxybuttersäure. Bald erkannte man, daß die von Gerhardt²²⁶ angegebene Eisenchloridreaktion (Braunfärbung des Urins nach Zusatz von einigen Tropfen Eisenchloridlösung) auf das gleichzeitige Vorhandensein von Acetessigsäure zurückzuführen ist. Erst viel später konnten O. Neubauer²²⁷ und H. D. Dakin²²⁸ zeigen, daß β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure in reversibler Reaktion ineinander übergehen. Die hierbei tätigen Fermente werden Ketoreduktasen genannt.



Aus der Acetessigsäure entsteht sowohl im Harn als auch im Blute sehr leicht Aceton. Im Blute sollen es die Eiweißkörper des Serums sein (Engfeldt²²⁹), welche die Kohlensäureabspaltung aus der Acetessigsäure zu Aceton bewirken. Die Ketonkörper haben als Muttersubstanz die β -Oxybuttersäure



Die Ketonkörper sind im Blut und im Urin vorhanden. Die Konzentration im Urin hängt von der Menge des Acetons im Blut ab. Über die Bestimmungsmethoden sei nur bemerkt, daß die Bestimmungsmethode erwiesen

den die Gesamtketonkörper als Aceton bestimmt. Die oben angegebene qualitative Probe von Gerhardt ist positiv, wenn Acetessigsäure in größerer Menge vorhanden ist. Kleinere Mengen von Acetessigsäure können nicht mit der Gerhardtschen Probe im Urin gefaßt werden. Empfindlicher ist der qualitative Nachweis von Aceton mit der Legalschen Probe durch Nitroprussidnatrium in saurer Reaktion. Diese Probe zeigt das Vorkommen von kleinen Mengen Aceton und Acetessigsäure in empfindlicher Weise an, daß Bruchteile eines Grammes durch diese Reaktion aufgedeckt werden können. Die β Oxybuttersäure wird weder durch die Gerhardtsche noch durch die Legalsche Probe erfaßt. Eine qualitative Probe auf β Oxybuttersäure im Harn kennen wir nicht, so daß wir auf quanti-

ng des polari-
brend Aceton
igt die Tages-
um ein Viel-

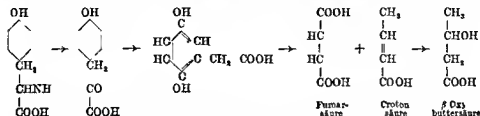
faches 30—150 g wurden beobachtet. Für die Praxis hat es sich nicht als zweckmäßig erwiesen, das Aceton und die Acetessigsäure nach Huppert-Messinger getrennt von der β Oxybuttersäure zu bestimmen, die von van Slyke angegebene Bestimmung der Gesamtacetonkörper als Aceton ist unbestreitbar. Diese Methode fand sich

bis zu 40 g Tages-
für nur bei bereits
bestimmendem Konsum beobachten. Es sei schon an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß eine systematische, klinische Beobachtung eines Diabetikers eine quantitative Gesamtketonkörperbestimmung erfordert. Diese quantitative Bestimmung ist ebenso wichtig wie die quantitative Bestimmung der täglichen Zuckerausscheidung.

Die Herkunft der Acetonkörper war seit ihrer Entdeckung Gegenstand eifrigster Untersuchung. Zuerst glaubte man, daß die Kohlenhydrate die Muttersubstanzen der Acetonkörper waren und verlegte die Bildung der Ketonkörper aus den Kohlenhydraten in den Darm, wo sie durch einen besonderen Faulnisprozeß entstehen sollten. Wie oft auch abnorme Gärungsvorgänge im Darm zu Erklärungsversuchen von Störungen des intermediären Stoffwechsels herangezogen wurden, haben sie sich stets als unrichtig erwiesen, so auch im Falle der Ketonkörperbildung. Später führte man die Ketonkörperbildung auf das Eiweiß als Muttersubstanz zurück, bis Magnus Levy²¹ zeigen konnte, daß die Fette die Hauptquelle der Ketonkörper sind und das Eiweiß nur für einzelne seiner Bruchstücke, für die ringförmigen Aminosäuren, als Muttersubstanz in Frage kommt. Daher ist die Bildung der Ketonkörper aus Fettsäuren zu erklären.

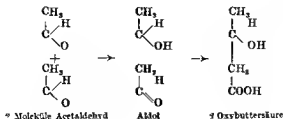
den tierischen Stoffwechsel haben nur Fettsäuren mit gerader Anzahl von Kohlenstoffatomen stoffwechslerische Bedeutung, so daß der Gesamtabbau der zum Umsatz gehenden Fettsäuren zu β Oxybuttersäure führen muß. Aus 100 g Neutralfett können ca. 36 g β Oxybuttersäure entstehen. Nach den Unter-

suchungen verschiedener Autoren (Dakin²⁸⁷ Embden Salomon und Schmidt²⁸⁸ Baer und Blum²⁸⁹ Thannhauser und Markowicz²⁹¹) kommt von den Eiweißbruchstücken nur das Leucin und die ringförmigen Aminosäuren in Betracht. Für das Leucin ist der Übergang in β Oxybuttersäure als einer Aminosäure mit 6 Kohlenstoffatomen nach den für die Fettsäuren geltenden Regeln nicht verwunderlich. Hingegen kann das Auftreten von Ketonkörpern durch Phenylalanin und Tyrosin nur dadurch verursacht werden, wenn die Benzolkerne dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel einer Aufspaltung unterliegen. Wir stellen uns diesen Vorgang heute nach der folgenden Gleichung vor:



Die Eiweißkörper können je nach ihrem Gehalt an Leucin, Phenylalanin und Tyrosin Ursache zur Ketonkörperausscheidung werden. Maximal können rechnerisch nach Magnus Levy aus 100 g Eiweiß 30–40 g Ketonkörper werden. Die Entstehung der Ketonkörper aus Fettsäuren und aus Eiweiß geschieht durch den intermediären Stoffwechselabbau dieser Nährstoffe. Nach neueren Ansichten soll es auch möglich sein, daß Acetessigsäure nicht nur durch intermediären Abbau der eben genannten Nahrungsstoffe entstehen kann, sondern auch durch synthetische Bildung aus Essigsäure, d. h. durch Acetylierung von anfallender Essigsäure bewirkt werden konnte. Den ersten Hinweis auf eine

blutung auftritt, es ist aber nicht erwiesen, daß sie aus der zugeführten Essigsäure stammt. Sie könnte bei der Glucogenaminot der angewandten Lebern ebenso entstehen. Das gleiche gilt auch für Satta²⁹⁷). Der Aldolpolymerisation



mediären Stoffwechsel ein normales Abbauprodukt des Fettsäurestoffwechsels die β Oxybuttersäure entstehen konnte. Diese Reaktion wäre die Brücke auf

der der Übergang von Kohlenhydrat zu Fett sich vollziehen konnte. Bei der Reversibilität aller Reaktionen konnte man auch annehmen, daß β Oxybutter saure sich zu Aldol und weiterhin zu Acetaldehyd depolymerisieren konnte, um so einen Hinweis für den umgekehrten Weg der Kohlenhydratbildung aus Fett zu postulieren. Wir müssen aber festhalten, daß bis heute weder für

quantitativen Betrachtungen kommt lediglich dieser Entstehungsmechanismus in Frage.

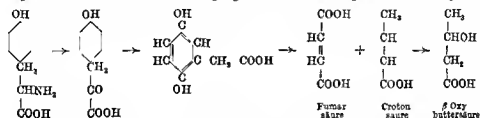
Die Ursache des Auftretens von Ketonkörpern beim schweren Diabetiker faßte Rosenfeld ein Schüler Naunyns in den lapidaren Satz zusammen:

„macht, wenn nur irgendwo Zucker abgebaut wird, könne auch Fett verbrennen. Dieses ist nicht richtig, da auch im schwersten Diabetes Zucker in der Muskulatur verbrannt wird und trotzdem Ketonkörper entstehen. Das Tertium comparationis für die Ketonkörperbildung ist nach allen bisher vorliegenden Beobachtungen nicht die Möglichkeit der Zuckerverbrennung als solche, als vielmehr die das Vorhandensein oder Kerverbrennung in der in sich abgeschlossen noch mit der Eiweiß-

verbrennung verknüpft ist. In der Leber hingegen tritt die energetische Quote der Zuckerverbrennung vollständig zurück, während die stoffliche Bedeutung des Zuckerabbaues in der Leber, der zwangsläufig nur nach vorheriger Bildung von Leberglycogen statthaben kann, in den Vordergrund tritt. Die stoffliche Bedeutung des Zuckerabbaues in der Leber liegt darin, daß in der Leber und zwar nur in diesem Organ die Zuckerwertung sowohl mit dem Fettsäure- wie mit dem Eiweißabbau verknüpft ist. Ist die Leber an Glycogen verarmt, so können trotz der ungestörten Zuckerwertung in der Peripherie, d. h. in der Muskulatur, gewissermaßen Aminosäuren des Eiweißmoleküls und die Fettsäuren in größerer Menge in der Leber nicht vollständig durchgebrannt werden. Wir sehen sowohl beim experimentellen Pankreasdiabetes wie beim Phlorrhizindiabetes sowie beim schweren menschlichen Diabetes, daß Glycogenverarmung der Leber und Ketonurie aufs engste zusammenhängen. C. v. Noorden²¹⁷ glaubt, daß die

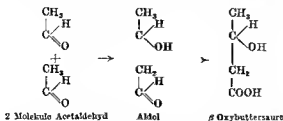
erhöht anfallenden Fettmengen vollständig durchzubrennen. Die erhöhte Fettzersetzung bei Glycogenarmut der Leber sei lediglich ein kompensatorischer Vorgang. Auch G. Embden und S. Isaac²¹⁸ glauben, daß die antiketogene Wirkung der Kohlenhydrate lediglich auf einer Verdrängung des Fettes aus dem Zersetzungsprozeß der Leber beruhe. Nach Embden und Isaac²¹⁸ konkurrieren nach Versuchen an der überlebenden Leber die Acetessigsäurebildung mit der Bildung von Milchsäure aus Kohlenhydraten. Solange Milchsäure aus Kohlen

suchungen verschiedener Autoren (Dakin²⁸⁷ Emhden Salomon und Schmidt²⁹² Baer und Blum²⁹³ Thannhanser und Markowicz²⁹⁴) kommt von den Eiweißbruchstücken nur das Leucin und die ringförmigen Aminosäuren in Betracht. Für das Leucin ist der Übergang in β Oxybuttersäure als einer Aminofettsäure mit 6 Kohlenstoffatomen nach den für die Fettsäuren geltenden Regeln nicht verwunderlich. Hingegen kann das Auftreten von Ketonkörpern durch Phenylalanin und Tyrosin nur dadurch verursacht werden, wenn die Benzolkerne dieser Substanzen im intermediären Stoffwechsel einer Aufspaltung unterliegen. Wir stellen uns diesen Vorgang heute nach der folgenden Gleichung vor:



Die Eiweißkörper können je nach ihrem Gehalt an Leucin, Phenylalanin und Tyrosin Ursache zur Ketonkörperausscheidung werden. Maximal können rechnerisch nach Magnus Levy aus 100 g Eiweiß 30–40 g Ketonkörper werden. Die Entstehung der Ketonkörper aus Fettsäuren und aus Eiweiß geschieht durch den intermediären Stoffwechselabbau dieser Nährstoffe. Nach

für die Durchblutungsversuche mit Acetaldehyd (Friedmann²⁹⁶, Satta²⁹⁷). Der Acetaldehyd kann nach folgender Formulierung über eine Aldolpolymerisation



zu β Oxybuttersäure führen. Auch dieser synthetische Entstehungsmechanismus der β Oxybuttersäure ist durchaus unbewiesen. Wurde er tatsächlich möglich sein, so wäre durch diese Reaktion ein Hinweis gegeben, daß aus einem normalen Abbauprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels, dem Acetaldehyd, im intermediären Stoffwechsel ein normales Abbauprodukt des Fettsäurestoffwechsels, die β Oxybuttersäure, entstehen konnte. Diese Reaktion wäre die Brücke auf

der der Übergang von Kohlenhydrat zu Fett sich vollziehen konnte. Bei der Reversibilität aller Reaktionen konnte man auch annehmen, daß β -Oxybuttersäure sich zu Aldol und weiterhin zu Acetaldehyd depolymerisieren konnte, um so einen Hinweis für den umgekehrten Weg der Kohlenhydratbildung aus Fett zu postulieren. Wir müssen aber festhalten, daß bis heute weder für Acetaldehyd noch viel weniger für ein Anhalten von β -Oxybuttersäure, Pyruvatsäure und Lactat. Für unsere quantitativen Betrachtungen kommt lediglich dieser Entstehungsmechanismus in Frage.

Die Ursache des Auftretens von Ketonkörpern beim schweren Diabetiker faßte Rosenfeld ein Schüler Naunyns in den lapidaren Satz zusammen:

Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate. Es ist mit diesen Worten

macht, wenn nur irgendwo Zucker abgebaut wird, könne auch Fett verbrennen. Dieses ist nicht richtig, da auch im schwersten Diabetes Zucker in der Muskulatur verbrannt wird und trotzdem Ketonkörper entstehen. Das Tertium comparationis für die Ketonkörperbildung ist nach allen bisher vorliegenden Beobachtungen

verbrennung verknüpft ist. In der Leber hingegen tritt die energetische Quote der Zuckerverbrennung vollständig zurück, während die stoffliche Bedeutung des Zuckerabbaues in der Leber der zwangsläufig nur nach vorheriger Bildung von Ketonkörpern möglich ist. Wie

mit dem Eiweißabbau verknüpft ist. Ist die Leber an Glucogen verarmt, so können trotz der ungestörten Zuckerverwertung in der Peripherie, d. h. in der Muskulatur, gewisse Aminosäuren des Eiweißmoleküls und die Fettsäuren in

Ketonurie bei Glucogenverarmung der Leber lediglich dadurch zustande kommen, daß sich Fett an die Stelle des fehlenden Leberglykogens setzt und für den Energiebedarf der Leber herangezogen wird. Die Leber wäre dann außerstande, die erhöht anfallenden Fettmengen vollständig durchzuverbrennen. Die erhöhte Fettzersetzung bei Glucogenarmut der Leber sei lediglich ein kompensatorischer Vorgang. Auch G. Embden und S. Isaac²⁹⁸ glauben, daß die antiketogene Wirkung der Kohlenhydrate lediglich auf einer Verdrängung des Fettes aus dem Zersetzungsprozeß der Leber beruhe. Nach Embden und Isaac²⁹⁸ konkurrieren nach Versuchen an der überlebenden Leber die Acetessigsäurebildung mit der Bildung von Milchsäure aus Kohlenhydraten. Solange Milchsäure aus Kohlen

ng der Ketonkörper
mer von Ansteigen
Berechnungen von

Shaffer können den Mechanismus der Ketonkörperbildung nicht erklären

Von prinzipieller Wichtigkeit für den Mechanismus der Ketonkörper-
entstehung ist die Tatsache, daß auch bei nichtdiabetischen Individuen Aceton
körper auftreten können. Das klassische Beispiel der nichtdiabetischen Ketonurie
ist die Hungeracetonurie. Der hungernde Mensch hat sehr bald seinen Vorrat
an Leberglycogen erschöpft. Es kommt aus diesem Grunde zur Ketonurie,
obwohl auch beim hungernden Menschen dauernd Kohlenhydrat in den Muskeln
umgesetzt wird. Gibt man einem Menschen ausreichend zu essen und deckt die

Hunger
acetonurie

hydratentzug Aceton. Besonders reagieren Kinder auf Kohlenhydratentzug
rascher mit einer Ketonurie als Erwachsene. Es vermag auch eine gewisse
Gewohnung an kohlenhydratarme Kost eine bestehende Acetonurie herunter
zudrücken. Tiere neigen im allgemeinen weniger zur Ketonurie als Menschen.

B
K
st
T

Peripherie noch ungestört abläuft

Das gleiche gilt für die Ketonurie bei starken Inanitionen, die der Land-
streicherketonurie gleichzusetzen ist. In beiden Fällen kommt es infolge von
verringertem Zufuhr der Kohlenhydrate zur Verarmung der Leber an Glycogen.
Sehr häufig ist bei diesem Zustande ein niedriger Wert des Blutzuckers der Aus-
druck dieses Geschehens.

Ein besonderes Krankheitsbild ist das anfallsweise Erbrechen mit Acetonämie
und Acetonan-scheidung bei Kindern. Es handelt sich meistens um neuro-
pathische Kinder im ersten Lebensjahrzehnt. In manchen Fällen wurde beob-
achtet, daß die Acetonurie dem Erbrechen voranging. Die Kinder erbrechen
riesige Mengen von wässrigem Speichel in Paroxysmen, die sich 40—50mal
wiederholen können. Der Typus der Atmung ist bei den vollständig verfallenen
anscheinenden Kindern dem der Kußmaulschen sehr ähnlich. Der Acetongeruch
der Kinder fällt den Eltern fast immer auf. Auch ohne Therapie geht sehr oft
das Erbrechen zurück. Es wird aber prompt durch Traubenzuckereinkleine
besiegt. Die Ursache der Kinderacetonurie mit dem anfallsweisen Erbrechen
ist, daß eine kohlenhydratarme

Acetonurie
Kinder (bei
erbrechen)

303 fand niedrige Blutzucker-

jeher Erkrankung mit dem
vegetativen System erscheint durchaus wahrscheinlich. Man wird wohl nicht
fehlgehen, eine durch erhöhten Tonus des Adrenalsystems plötzliche Glycogen-
ausschwemmung des Leberglycogens für das Zustandekommen dieses Symptomen-
komplexes verantwortlich zu machen. Es ist aber noch zu klären, ob die

Fixi
veru
gleich
wah

kranken, bei denen größere Mengen ertragen werden, während größerer der Ketonkörperbildung gefolgt ist Shaffer kennen den Mechanismus

Von prinzipieller Wichtigkeit für den Mechanismus der Ketonkörperentstehung ist die Tatsache, daß auch bei nichtdiabetischen Individuen Acetonkörper auftreten können. Das klassische Beispiel der nichtdiabetischen Ketonurie ist die Hungeracetonurie. Der hungernde Mensch hat sehr bald seinen Vorrat an Leberglycogen erschöpft. Es kommt aus diesem Grunde zur Ketonurie, obwohl auch beim hungernden Menschen dauernd Kohlenhydrat in den Muskeln umgesetzt wird. Gibt man einem Menschen ausreichend zu essen und deckt die

Hunger
acetonurie

hydratentzug Aceton. Besonders reagieren Kinder auf Kohlenhydratentzug rascher mit einer Ketonurie als Erwachsene. Es vermag auch eine gewisse Gewöhnung an kohlenhydratarme Kost eine bestehende Acetonurie heruntersinken. Tiere neigen im allgemeinen weniger zur Ketonurie als Menschen.

Tier die Leber nahezu glycogentfrei ist, während die Zuckerverwertung in der Peripherie noch ungestört abläuft.

Das gleiche gilt für die Ketonurie bei starken Inanitionen, die der Landstreicherketonurie gleichzusetzen ist. In beiden Fällen kommt es infolge von verringerter Zufuhr der Kohlenhydrate zur Verarmung der Leber an Glycogen. Sehr häufig ist bei diesem Zustande ein niedriger Wert des Blutzuckers der Ausdruck dieses Geschehens.

Ein besonderes Krankheitsbild ist das anfallsweise Erbrechen mit Acetonämie und Acetonausscheidung bei Kindern. Es handelt sich meistens um neuropathische Kinder im ersten Lebensjahrzehnt. In manchen Fällen wurde beobachtet, daß die Acetonurie dem Erbrechen voranging. Die Kinder erbrechen riesige Mengen von wässrigem Speichel in Paroxysmen, die sich 40—50mal wiederholen können. Der Typus der Atmung ist bei den vollständig verfallenen ausschenden Kindern dem der Kußmaulschen sehr ähnlich. Der Acetongeruch der Kinder fällt den Eltern fast immer auf. Auch ohne Therapie geht sehr oft das Erbrechen zurück. Es wird aber prompt durch Traubenzuckereinnahme beseitigt. Die Ursache der Kinderacetonurie mit dem anfallsweisen Erbrechen ist eine kohlenhydratarme und niedrige Blutzucker.

Acetonurie der
Kinder (Aceton
erbrechen)

Erkrankung mit dem vegetativen System erscheint durchaus wahrscheinlich. Man wird wohl nicht fehlgehen, eine durch erhöhten Tonus des Adrenalsystems plötzliche Glycogenausschwemmung des Leberglycogens für das Zustandekommen dieses Symptomenkomplexes verantwortlich zu machen. Ketonurie tritt bei der Fixierung von Glucose

Fixierung von Glucose verursacht wäre

gleichlaufend mit der Hypoglycämie die Ketonurie verschwindet. Es scheint wahrscheinlicher, daß durch einen erhöhten Adrenaltonus eine stärkere Mobil-

sation des Leberglykogens und ein Zuckerverbrauch einsetzt und daß infolge ungenügenden Nachschubs mit der Nahrung die Hypoglykämie entsteht. Die Ansicht Geelmuydens³⁰⁴, daß die Ursache des Acetonerbrechens der Kinder auf einer verminderten Neubildung von Zucker beruhe, ist durchaus unbewiesen. Während die im vorhergehenden besprochenen Acetonurien beim Gesunden durch einen Mangel an Zuckernahrung exogen bedingt sind, dürfte wohl die Acetonurie bei den Kindern durch eine endogene Ursache ausgelöst werden. Die von Becker³⁰⁵ erstmals beobachtete Erscheinung der Ketonurie nach chirurgischen Operationen und die anfallsweise auftretende Ketonurie Schwangerer werden wohl ähnlich endogene Ursachen mit ihrer Auswirkung auf das Leberglykogen haben wie das acetonämische Erbrechen der Kinder. Wir sehen, daß die Ketonurie bei Gesunden sowohl durch exogene (mangelnde Kohlenhydratzufuhr) als auch durch endogene (unbekannte) Einflüsse auf das Leberglykogen verursacht werden kann. Das Tertium comparationis ist wie bei der diabetischen Ketonurie das Vorhandensein bzw. das Fehlen des Glykogens in der Leber. Für diese Ansicht sprechen die Versuche von Thann³⁰⁶, daß die Ketonurie von kohlenhydrat-Insulin heruntergedrückt wird. Der Schluß, daß beim Hungernden die geringen Mengen von Zucker in den Geweben durch das Insulin zu Leberglykogen forciert werden und dadurch die Ketonurie gemindert wird.

Folgen der

Durch verschiedene Regulationsmechanismen vermag der Organismus die mehrtem Auftreten saurer Produkte innerhalb sehr engen Grenzen zu erhalten. Die Blutreaktion ist ähnlich wie die der Harn- und der Haut.

Serums eine der Konstanten, die der Temperatur und für deren Konstanzhaltung die verschiedenen Faktoren zusammenwirken. Dieses komplizierte Spiel der Regulationen sehen wir beim Auftreten von Ketonkörpern, d. h. von abnormen Säuren im Blut, in Kraft treten. Der Säureüberschuß wird

1 durch vermehrte Kohlensäureabatmung und dadurch Freiwerden des Alkali,

2 durch Ammoniak, das der Harnstoffsynthese entzogen wird, und

3 durch Pufferwirkung verschiedener anderer Blutbestandteile zu kompensiert werden. Diese Mechanismen, welche eine wahre Säuerung im Blut verhindern, sind

und G. E. Cullen³⁰⁷),

3 in einer vermehrten Kohlensäurespannung der Alveolarluft, und

4 aber dies nur in ganz schweren Fällen, in einer Veränderung der aktuellen Reaktion des Blutes (vgl. Kapitel Mineralstoffwechsel S. 562).

Kohlensäure-
spannung im
Blute und in der
Alveolarluft

ganz engen Breite, so daß die Kohlensäurespannung im Blut konstant anzusehen ist. Diese Konstanz wird in erster Linie durch das Verhältnis der freien CO_2 zu der an Alkali gebundenen CO_2 reguliert.

$$\text{Konzentration der H Ionen} = \frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3}$$

Aus dieser Gleichung geht hervor, daß jede Zunahme der freien CO_2 ohne gleich sinnige Veränderung der gebundenen CO_2 die Reaktion nach der sauren Seite verschiebt, während eine Vermehrung der Alkalmenge zu einer vermehrten

anderen ist das pH des Blutes der adäquate Reiz für das Atemzentrum (s. S. 563)

Verminderung	jedem durch
eine Analyse d	rweise enthält
das Blutplasma	42 mm Hg an
freier Kohlen	Kohlensäure
60 Vol %	

Wir haben also unter normalen Umständen ein Verhältnis der freien zur gebundenen Kohlensäure von $3:60 = 1:20$. Minkowski hat bereits im Jahre 1895 den Kohlen- ...

spannung des die Lungen verlassenden arteriellen Blutes praktisch gleichzusetzen ist. Die bei Sauerung des Blutes auftretende Überventilation der Lungen hat

minderte CO_2 Spannung in der Alveolarluft beim Diabetiker hingewiesen und sie als Gradmesser der Acidosis bezeichnet. Aber erst die einfache Haldane-Priestley'sche Methodik²¹⁰ zur Gewinnung der Alveolarluft ließ es zu, in aus

Auch ernimmt, so braucht die Kohlensäurespannung im Blute trotz starker

Ketonurie nicht besonders niedrig zu sein. Das Gegenteil, eine besonders niedere Kohlensäurespannung im Blute bei geringer Ketonurie kann durch eine Niereninsuffizienz verursacht sein. In der Regel geben aber Ketonurie und Kohlensäurespannung im Blute gleichmäßig herauf und herunter. Für den klinischen Gebrauch ist die Haldanesche Methode der Bestimmung der Kohlensäuretension der Alveolarluft, die gleichzusetzen ist der Kohlensäuretension des Blutes, am leichtesten durchführbar.

Eine zweite Art der Bestimmung der Kohlensäuretension des Blutes beruht darauf, direkt die Kohlensäurebindungskurve des arteriellen Blutes aufzunehmen. Zu diesem Zweck müssen mehrere Blutproben mit CO_2 unter verschiedenen Drucken gesättigt und ihr Gehalt an Kohlensäure festgestellt werden. Die erhaltenen Volumenprozent Kohlensäure werden auf die Ordinate eines Koordinatensystems, die Kohlensäuretensionen auf die Abszisse eingetragen. Die verschiedenen Punkte der erhaltenen CO_2 Werte sind durch eine Linie zu verbinden. Diese Kurve stellt die Kohlensäurebindungskurve dar, aus welcher man ersehen kann, wieviel CO_2 bei verschiedenen Drucken im Blute gebunden

werden kann. Die nebenstehende Kohlensäurebindungskurve des Blutes gilt für $p_{\text{H}} 7,40$ und $p_{\text{H}} 7,35$. Ist der Kohlensäuregehalt des arteriellen Blutes durch Bestimmung bekannt und trägt man diesen Wert in die Kurve ein, so erhält man den sogenannten Arterienpunkt. Die von diesem Punkt aus gezogene Ordinate zur Abszisse gibt an, unter welcher Spannung die gefundene Kohlensäuremenge im Blute gestanden hat. Umgekehrt kann man an Hand dieser Kurve von der ermittelten Kohlensäurespannung in der Alveolarluft ausgehen und sie von der Abszisse aus eintragen, die von diesem Punkt aus gezogene Ordinate eintragen und erhält auf diese Weise ebenfalls den Arterienpunkt und dadurch den Gehalt des Arterienblutes an CO_2 in Volumenprozent ausgedrückt. Derartige Untersuchungen sind von J. P. Peters, D. P. Barr und F. D. Rule³¹⁵ und H. Straub³¹² ausgeführt worden. Man spricht von einer Eukapnie, wenn die Kohlensäure

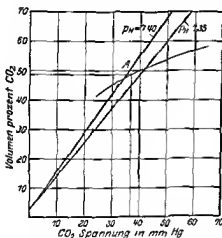


Abb. 72. Kohlensäureverbindungskurve des Blutes. (Aus C. v. Noorden und S. Isaac: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung. Julius Springer, Berlin 1927.)

bindungskurve im normalen Bezirk erfolgt und von einer Hypo- oder Hyperkapnie, wenn die Kohlensäurebindungskurve oberhalb oder unterhalb dieses normalen Bezirkes sich auswertet. Bei schwerer Acidosis wurden stark hypokapnische Kurven beobachtet. Durch die Henderson-Hasselbalchsche Formel ist es

das Koordinatensystem der Kohlensäurebindungskurve ein, so kann man vom Arterienpunkt aus die Wasserstoffzahl des Blutes erschließen. Eine direkte Messung der aktuellen Acidität des Blutes durch die Gaskette ergibt nie so genaue Zahlen wie die nach der Henderson-Hasselbalchschen Formel errechneten Werte. Obwohl es immer etwas mühsam ist, die aktuelle Reaktion zu errechnen und nicht zu bestimmen, so scheinen tatsächlich die mit der angegebenen Formel gefundenen Werte genauer zu sein als

Kohlensäure-
bindungskurve
des Blutes

Henderson-
Hasselbalchsche
Formel

die mit der
des Blutes
lich klein
auch aus
die auftre
Blutes liegt

Pufferwirkung
des Blutes

Sauren Basen Haus-
von 7,23 — 6,94 ge-
Bedenkt man, daß die
neutrale Reaktion des Blutes bei 37° bis zu $pH = 6,76$ liegt, so hat auch das Blut
in todlich verlaufenden Komafällen seine neutrale Reaktion nicht verloren. Man

Alkalireserve
und Ammoniak.

kalireserve ist der Ausdruck des als Bicarbonat im Blute vorhandenen Alkalis oder
der als Bicarbonat gebundenen Kohlensäure. Normalerweise enthält das Blut-
plasma 50—65 Vol % als Bicarbonat gebundene Kohlensäure. Im schweren
Koma wurden Werte unter 10 Vol % gefunden. Van Slyke hat eine einfache
Apparatur angegeben um die Alkalireserve zu bestimmen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Pufferung des Blutes für die beim
schweren Diabetes auftretenden Säuren ausreicht, um die aktuelle Reaktion
des Blutes aufrechtzuerhalten. In der Bestimmung der Kohlensäuretension
der Alveolarluft haben wir ein einfaches Mittel, trotz der meistens normalen
aktuellen Blutreaktion, die Verschiebung des Säuren-Basen-Haushaltes auf-
zudecken. Die Kohlensäurebindungskurve des Blutes ist für die Praxis zu um-

Verschiebung im Säuren-Basen Haushalt beim schweren Diabetes sind die
Methoden von Haldane-Priestley für die Kohlensäuretension der Alveolar-

In diesen Ausführungen wurde die Veränderung im Säuren-Basen Haushalt
lediglich durch das Auftreten von abnormen Säuren im intermediären Stoff-
wechsel erklärt. Diese Säuren nehmen Alkali in den Säften in Beschlag und
führen das Alkali durch die Nieren aus, wodurch ein Defizit an Alkali in den
Säften entsteht. Es könnte aber auch durch die Niere allein das Gleichgewicht
des Säuren-Basen Haushaltes empfindlich gestört sein. Die Niere kann normaler-
weise einen stark sauren und einen alkalischen Harn sezernieren. Ist diese Funktions-

breite der Niere sehr stark eingeschränkt, wie wir dies bei schweren Schrumpfnieren im urämischen Stadium sehen, so kann ein beträchtlicher Verlust an Alkali

Frage, inwieweit die Niere für das plötzliche Zustandekommen des Komas verantwortlich zu machen ist. Eine Störung der Niere konnte sowohl durch ein plötzlich einsetzendes Versagen, die in großen Mengen anfallenden Ketonsäuren auszuschcheiden, als auch durch ein plötzliches Unvermögen, durch Veränderung der Acidität des Harns das Säuren-Basen-Gleichgewicht im Körper aufrecht zu erhalten, zu einem komatösen Symptomkomplex führen.

Mit diesen Fragen haben wir bereits die ursächlichen Bedingungen für das Zustandekommen des Coma diabeticum zu besprechen begonnen. Im voraus-
 1. Die alte Bezeichnung des Coma
 2. Wortes unrichtig ist, da eine
 3. remsten Stadium des Coma
 4. diabeticum stattfindet. Die beim schweren Diabetes auftretenden sauren Inter-
 5. mediärprodukte des Fett- und Eiweißstoffwechsels werden zum größten Teil
 6. durch das Blutalkali neutralisiert und die aus Bicarbonat freier werdende Kohlen-
 7. saure, welche ihrerseits wieder eine Sauerung des Blutes verursachen konnte,
 8. durch die Lungen abgedunstet. Das Atemzentrum ist auf eine Verschiebung des
 9. p_H im Blut so fein eingestellt, daß es auf eine größere Menge von Kohlensäure
 10. im Blut mit einer Vertiefung der Atmung reagiert, so daß durch Abdunstung der
 11. freien Kohlensäure sogar überkompensiert wird und die Kohlensäurespannung
 12. im Blut (meßbar in der Alveolarluft) abnorm niedere Werte zeigt. Erst wenn die
 13. Atmung im Endstadium des Komats vollständig darniederliegt, kommt es zur
 14. Ursache des Komats in einer
 15. bre
 16. der

durch sta-
 bereitet
 sche Schu-
 Erscheinung

und seiner Schule (besonders Magnus
 uierung das Maßgebende und
 lere chemische Natur der an

wirkung Vergiftungserscheinungen hervorgerufen konnten. Heitler und
 e - mannt untersucht, und
 e gilt das
 hrmann,
 dtwirkung
 - zeigen, daß
 r Buttersäure und
 d konnte der,

Coma diabeticum führt, sondern daß es die störende Wirkung des

Saure ist die für die Vergiftungserscheinungen verantwortl. gemacht werden muß. Einer solchen Deutung wurden auch die Experimente von K. Harpuder²²¹ Raum geben. Harpuder²²¹ zeigte, daß β Oxybuttersäure unabhängig von ihrer Säurenatur eine Anzahl von Fermenten hemmt und die Zellatmung beeinträchtigt. Von der β Oxybuttersäure wissen wir nach diesen Experimenten mit Sicherheit, daß sie besondere Giftwirkungen hat. sehr wahrscheinlich gibt es noch eine Reihe von Zwischenprodukten des intermediären Stoffwechsels, die wir bislang nicht kennen und die gleichzeitig mit den Ketonkörpern auftreten und deren Giftwirkung vielleicht noch größer ist als die der β Oxybuttersäure. Das Auftreten der Ketonensäuren im Organismus hängt wie wir im vorhergehenden Abschnitt gesehen haben mit einer Glucogenverarmung der Leber zusammen. Diese Glucogenverarmung kann sich allmählich und schleichend entwickeln, sie kann aber auch schlagartig einsetzen. Demnach sehen wir in der Tat auch klinisch allmählich eintretendes und andererseits schlagartig einsetzendes Koma. Es wurden Fälle beobachtet (Thannhauser und Tischhauser¹⁶¹) bei denen die klinischen Erscheinungen eines Komats schon merkbar waren, bevor Ketonkörper im Übermaß auftraten und die Alkalireserve noch leidlich war. Das Auftreten der sauren Zwischenprodukte bekannter und unbekannter Natur dürfte eine Begleiterscheinung des Komats nicht die Ursache des Komats sein. Es scheint wahrscheinlich, daß durch ein allmähliches oder plötzliches Versagen der Leberglucogenbildung der gesamte an das Leberglycogen geknüpfte Eiweiß- und Fettabbau in Unordnung gerät und hierbei Stoffe auftreten, von denen es dahin gestellt sein möchte, ob sie alle saurer Natur sein müssen, die die komatösen Erscheinungen auslösen. Zuzufügen spielt die Gültigkeit verschiedener saurer Produkte hierbei eine Rolle, ob sie aber allein das Koma auszulösen vermögen oder ob noch andere unbekannte abwegige Zwischenprodukte des Eiweiß- und Fettstoffwechsels eine schädigende Wirkung ausüben, möge nach den Beobachtungen beider den das Koma vor dem steten Anstieg der Ketonkörperentstehung einsetzt, dahingestellt bleiben. Sicher scheint nach den vorliegenden Tatsachen nur eines, daß die alte Naunynsche Anschauung der Acidosis in dem ursprünglichen Gewande nicht mehr haltbar ist. Als Säuretod konnte man allenfalls das letzte Stadium des Komats ansehen, niemals aber die Säuerung als Ursache der

Zusammenfassend wäre zu sagen, daß die komatösen Erscheinungen nicht durch eine Säuerung, sondern durch die Giftigkeit abwegiger Zwischenprodukte des intermediären Stoffwechsels hervorgerufen werden, die infolge einer allmählich oder plötzlich einsetzenden Insuffizienz gewisser Leberfunktionen (Leberglycogensynthese) entstehen. Der größere Teil dieser schädlichen Stoffwechselzwischenprodukte sind Säuren, die das Alkali des Organismus aus den Bicarbonaten festlegen. Das hierbei freiwerdende Kohlensäure verursacht die Vertiefung der Atmung, welche zu einer Überventilation und zur vermehrten Abatmung von Kohlensäure in der Lunge führt. Das Blut behält in normaler

In den vorausgehenden Abschnitten wurde der Mechanismus des normalen Kohlenhydratstoffwechsels zu erläutern und die Bedingungen zu ergründen versucht, unter welchen sich abwegige Störungen des normalen Kohlenhydrat haushaltes beim Tiere vollziehen. Wir versuchten die Bedeutung des Zentralnervensystems, der Nebenniere und des Pankreas für den Kohlenhydrathaushalt von allgemeinen Gesichtspunkten aus zu würdigen. Es konnte aufgezeigt werden, daß Störungen des Kohlenhydrathaushaltes nicht allein die Umsetzungen der Kohlenhydrate betreffen, sondern gleichzeitig schwere Störungen des intermediären Stoffwechsels der Fette und Eiweißkörper nach sich ziehen. Nunmehr sollen zunächst die klinischen Erscheinungen und klinischen Probleme der diabetischen Erkrankung beim Menschen dargestellt werden, um später bei der Würdigung der Frage nach der Ursache des menschlichen Diabetes mellitus nochmals auf die theoretischen Voraussetzungen zurückzukommen. Zunächst sei auf die alimentäre Überbelastung mit Kohlenhydraten eingegangen und die Frage erörtert, ob sich hier alle Individuen gleichartig verhalten oder ob hier fließende Übergänge vom Gesunden, d. h. der willkürlich großen Zuckerverwertung zum Krankhaften d. h. der eingeschränkten Zuckerverwertung sich feststellen lassen.

C. Diabetes mellitus.

Alimentäre
Glucosurie

Bei gewöhnlicher Ernährung sind beim Gesunden immer Spuren von Kohlenhydraten im Harn vorhanden (F. Moritz¹²², Th. Lohnstein¹²³), und zwar zirka 0.01–0.1%. Diese Mengen sind aber zu gering, um mit dem gebräuchlichen Zuckernachweis (Trommer oder Nylandersche Probe) nachgewiesen zu werden. Man kann also Harn von Menschen, welche diese beiden Proben nicht

welche man gewöhnlich als Nachtrommer bezeichnet, kann nicht als Beweis für eine Zuckerausscheidung angesehen werden. Nach Genuß excessiver Zuckermengen können auch beim Urin nachgewiesen werden, werden muß damit Zuckerarten verschieden groß (Assimilationsgrenze).

Die Grenzwerte für die verschiedenen Zucker sind ungefähr (zitiert nach v. Noorden und S. Isaac¹²⁷)

Traubenzucker	ca 150–180 g	Milchzucker	ca 120 g
Rohrzucker	, 150–200 g	Galaktose	„ 20 g
Fruchtzucker	„ 120–150 g		

Die einzelnen Assimilationswerte können schwanken je nach der Art der genossenen Nahrung und sind am niedrigsten im nüchternen Zustande. Selbstverständlich ist für den Assimilationswert von großer Wichtigkeit, ob in der vorausgegangenen Ernährungsperiode viel oder wenig Kohlenhydrate genossen wurden.

Die Assimilationswerte sind gleichartig mit den von Rubitschek¹²⁸ bestimmten, dessen Wert ist, daß er nach einer 1/2–1 Stunde einsetzt und mehrere Stunden anhält. Die Quantität der Zuckerausscheidung, die 2–5% der gereichten Menge betragen kann, spricht man von einer kleinen oder großen Toleranzbreite. Der Übergang vom gesunden

den Weg der Portalvein der Leber zuströmende Zucker wird entsprechend der Fähigkeit des Pankreas zur Insulinproduktion zu Glucogen aufgebaut und in der Leber gespeichert. Bei verminderter Insulinproduktion erhöht sich der

dung nur auf ca. 0,50 g steigern
Viel
belastung

Wird durch
d h strömt nach
Leber zu, so kann
nicht aller Zucker durch das vorhandene Pankreasinkret (Insulin) zu Leber-
Gewebe
er Über-
ge Unter-
und in

ausführlicher Weise von M. Rosenberg²²² ausgeführt. Der Ablauf der in kurzen Abständen (15 Minuten) analysierten Blutzuckerkurven hat beim Gesunden nach der Belastung eine typische Form, obwohl je nach der Menge der per os zugeführten Kohlenhydrate und der Schnelligkeit ihrer Resorption in Höhe und Ablauf individuelle Unterschiede zutage treten können. Verabreicht man beim Gesunden 100 g Traubenzucker per os, so findet $\frac{1}{2}$ Stunde später ein Anstieg des Blutzuckerwertes auf das Doppelte bis Dreifache statt und ist nach $1\frac{1}{2}$ –2 Stunden zum Ausgangswert oder unter den Ausgangswert zurückgekehrt.

Im Gegensatz hierzu bleibt beim Diabetiker die Blutzuckererhöhung nach Überbelastung viele Stunden bestehen. Diese Verhältnisse der Blutzuckerkurve beim Normalen und Diabetischen haben Thannhauser und Pfitzer²²³ bereits vor diesen Untersuchungen der alimentären Belastung durch intravenöse Zuckerinjektionen zu lösen versucht. Die von diesen Autoren erhaltenen Kurven bei intravenöser Injektion später ausgeführten U
entsprechend der untr

Proben, bei denen man nur den Zucker im Urin bestimmt, werden leichte Toleranzminderungen, wie wir sie bei vorübergehenden sogenannten „passageren“ Diabetesformen finden, übersehen. Bei Bestimmung einer Blutzuckerkurve nach einer Belastung mit 100 g Traubenzucker in nüchternem Zustand wird in Blutzucker-

erhöhung für ch leichten ist, wobei man einen Wert, der nach 3—4 Stunden nicht auf den Anfangswert zurückgegangen ist, als pathologisch und als Toleranzminderung ansehen muß, unter

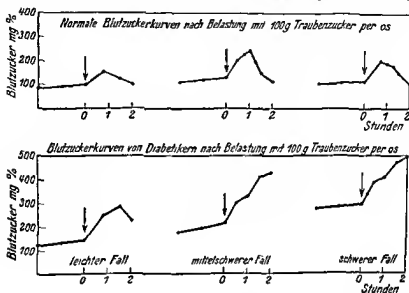


Abb 73

der Voraussetzung daß keine Blutdruckerhöhung vorhanden ist und die Nieren gesund sind

Die Blutzuckerkurve nach der Einnahme von größeren Mengen Stärke zeigt nach den Befunden von *Welz*²²⁸ und *Jacobsen*²²⁹ ähnliche Gestalt wie die Belastung mit Traubenzucker nur flacher. Wir finden diesen Anstieg (toffeln, Brot) bei ganz Gesunden, Die Prüfung mit Starkebelastung ist für die Diagnose eines latenten Diabetes ungeeignet

Eine Belastung mit *Lavulose* führt, entsprechend ihrer Fähigkeit, leichter in Leberglycogen überzugehen, zu einer geringeren Erhöhung des Blutzuckers als eine entsprechende Belastung mit *Dextrose* (*S. Isaac*²³⁰ u. a.) Eine *Lavulose*-ausscheidung im Urin findet nach einer Individuen in der Regel nicht statt versuchen, da sie nur ungenügend, umgesetzt wird

Die Belastungsprobe mit Traubenzucker ermöglicht es leichtere Formen des Diabetes mellitus zu erkennen. Es bestehen hier fließende Übergänge von einer Toleranzeinschränkung, die noch in die Grenzen des Normalen fällt, bis zur Toleranzminderung, die sich in einer dauernden Erhöhung des Blutzuckerspiegels kundgibt. Die Toleranz für *Dextrose* ist beim gleichen Individuum

Belastung mit
Stärke

Belastung mit
anderen Zuckern

Bewertung der
Belastungs-
proben „Passa-
gere Glucoseurie

net als leicht diabetisch gestört solche Kranke, die auf eine Kost, die keine einfachen Kohlenhydrate und ke

Bei diesem Verfahren der besonderer Wichtigkeit, immer empfiehlt dazu eine besonders

eiweißarme Kost und haben uns angewöhnt, bei allen unseren Kranken eine Standarddiät von allem Anfang an zu reichen, die calorienarm und eiweißarm ist. Wir geben entweder eine Calorienmenge, die dem Grundumsatz (sei es, daß er nach den Harris-Benedictschen Tabellen [s. S. 716] berechnet oder durch einen eigenen Stoffwechselversuch bestimmt wurde) entspricht, oder wir setzen die Calorienmenge derartig an, daß wir pro Kilogramm Körpergewicht, und zwar Sollgewicht, 20–22 Calorien rechnen. Von dieser entweder durch Grundumsatzbestimmung oder durch Errechnung auf das Körpergewicht gefundenen Calorienzahl decken wir nur so viel mit Eiweiß ab, daß pro Kilogramm Körpergewicht nicht mehr als 1 g Eiweiß in der Nahrung enthalten ist, eine Eiweißmenge, die zwar weit über dem Eiweißminimum liegt, aber doch als niedriger bewertet werden muß. Die übrigen Calorien werden als Fett gereicht. Die wenigen Calorien, welche in Gemüse in Gestalt von Cellulose enthalten sind, treten noch zu der errechneten Caloriensumme hinzu.

Beispiel für unsere Art der Berechnung einer Standardkost: 75 kg schwere Person (Mann) von einer Körpergröße von 170 cm und einem Alter von 45 Jahren.

Sollgewicht in Kilogramm = Körpergröße in Zentimetern – 100

(Diese Art der Berechnung gibt für Erwachsene durchweg richtige Zahlen. Für Kinder ist immer das Istgewicht zu nehmen und nicht das Sollgewicht, s. S. 417.) In unserem Falle ist das Sollgewicht = $170 - 100 = 70$ kg. Der Calorienbedarf beträgt nach unserer Berechnung demnach $70 \times 22 = 1540$ Cal. Für die gleiche Person ist nach den Harris-Benedictschen Tabellen der Grundumsatz

Also bleiben $1540 - 300,4 = 1189,6$ Cal, um zu decken. Diese 1189,6 Cal sind in 127,9 g Fett enthalten. Die Kost besteht demnach für die obige Versuchsperson aus 70 g Eiweiß = 350,4 Cal und 127,9 g Fett = 1189,6 Cal.

stellen und den Nährwert der gereicht vernachlässigen, so daß das Gemüse zusehen ist. Diese an und für sich der oben festgesetzten Calorienmenge hinzu. Stand

lich
davo

fang
zulag

mählich auf die reine Standardkost heruntergeben. Ich glaube nicht, daß man sehr angstlich zu sein braucht, da die Kost calorisches sehr niedrig gestellt ist.

Diabeteskranken von An-
man Kohlenhydrat
0–80 g) geben und all

Nahrungsmittel	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrat	Alkohol	Calorien
100 g gekochtes Rindfleisch	31,0	12,5	—	—	245
80 g geraucherter Speck	6,8	55,2	—	—	540
20 g roher Schinken	4,7	2,7	—	—	33
2 Eier	11,0	10,3	0,6	—	150
45 g Fett	—	43,2	—	—	402,75
800 g Bouillon	4,0	4,0	—	—	40
20 g Cognac	0,2	—	0,14	8,46	59,6
100 g französischer Rotwein	2,4	—	0,2	8,2	66
200 g Tomaten, frisch	1,0	—	7	—	30
300 g Spinat	4,5	—	4,5	—	30
300 g Blumenkohl	4,0	—	8	—	50
	69,7	127,9	0,94	16,66	1541,35

Diätchema

Eine prinzipielle Frage ist es allerdings, ob man heute, nachdem wir das

nur bei der Standardisierung der Stoffwechsellage es plötzlich notwendig machen sollte, sofort mit Insulin eingreifen. Über dieses Problem wird bei der Therapie noch ausführlich zu reden sein.

Der Kranke bekommt am ersten Tage freie Kost und wird am nächsten Tage auf die Standardkost gesetzt. Tritt eine Entzuckerung nach einigen Tagen auf, so bezeichnen wir die diabetische Störung als leichte. Gleichlaufend vorgenommene Blutzuckerbestimmungen am ersten Tage, bei Beginn der Standardkost, und am Tage der Entzuckerung zeigen in leichten Fällen ein Heruntergehen des Blutzuckers auf Werte, die an der oberen Grenze des Normalen liegen. Eine Ketonurie tritt bei diesen leichten Fällen, trotz des vollständigen Fehlens der Kohlenhydrate in der Nahrung bei der Standardisierung, nicht auf, höchstens in minimalsten Spuren.

Tritt die Entzuckerung auf die Standardkost wohl nach 10–14 Tagen ein,

messer der Ketonkörperausscheidung allein nach Huppert-Messinger bestimmen oder, was das beste und einfachste ist, die Gesamtketonkörperbestimmung nach van Slyke, welche auch die Acetoessigsäure und β -Oxybuttersäure als Aceton miteinfasst, ausführen. Im Blut finden sich am ersten Tage bei den mittelschweren Fällen Blutzuckerwerte von 150 bis ca. 300 mg %. Auch bei

erreichter Zuckerfreiheit im Urin bleibt der Blutzucker bei diesen Kranken standig erhöht

Die schwere Form der diabetischen Störung ist dadurch gekennzeichnet daß man auf noch solange Darreichung der Standardkost ein Verschwinden des Harnzuckers nicht erzielt und die Ketonkörper erheblich an Menge zunehmen. Der Blutzucker zeigt in nüchternem Zustand Werte von 150 bis 500 mg % und bleibt standig auf einem Niveau von 200 mg % erhöht. Die Stickstoffausfuhr ist bei diesen Kranken höher als die Stickstoffzufuhr der Kost. Bei unserer Kost ist die Zufuhr 11,2 g N, die Ausfuhr meist höher. Als Zeichen, daß Körperprotein in Kohlenhydrate umgesetzt und als Kohlenhydrat ausgeschieden wird. Bei diesen Kranken ist es auch nötig, neben den Blutzuckerbestimmungen die Alkalireserve (van Slykesches Verfahren) oder die Kohlen-säuretension der Alveolarluft zu bestimmen. Eines der drei Momente: Kohlen-säuretension der Alveolarluft, Alkalireserve des Blutes oder Gesamtketonkörperausscheidung muß bei diesen schwer Diabeteskranken unter ständiger Kontrolle stehen.

K. Petró²²⁵ hat vorgeschlagen, die Stoffwechsellaage²²⁵ des Diabetischen nach der Höhe des Blutzuckers zu beurteilen. Der Blutzuckergehalt hängt aber bei den Kranken außerordentlich von der Kost, die in der Periode vor der Bestimmung genossen wurde ab. Anfangswerte von über 200 mg % sind bei Kranken, die auf Standardkost gesetzt wurden und sich dann als leicht diabetisch gestört erwiesen, nichts Seltenes. Wenngleich die Höhe des Blutzuckers in der Regel keinen eindeutigen Hinweis auf den Grad der diabetischen Störung gibt, so ist zweifellos ein trotz strenger Diät dauernd über 200 mg % erhöhter Blutzucker ein Zeichen einer schweren diabetischen Störung.

Gelingt es auf die angegebene Weise nicht, die Patienten mit einer mittel-schweren diabetischen Störung mit unserer Standardkost zuckerfrei zu machen, so schieben wir strenge Gemüsetage mit einem Caloriengehalt von ca. 1

wenig Calorien zuzuführen, um diesen Blutzucker möglichst zu senken. Der Sinn dieser inter-
mittierenden Entzuckerung liegt in der möglichst geringen Entzuckerung, die bei diesen Kranken mit unserer Standardkost zu erreichen ist.

	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrat	Alkohol	Calorien
300 g frische Tomaten	1,5	—	10,5	—	45
300 g Spinat	4,5	—	4,5	—	40
200 g Spargel	2	—	2	—	20
80 g Butter	4	65,6	4	—	616
20 g Sahne	0,6	5,8	0,7	—	59
2 Eier	11	10,3	0,6	—	150
900 g Bouillon	4,5	4,5	—	—	45
200 g franz. Rotwein	4,9	0,4	—	16,4	132
	32,9	86,6	22,3	16,4	1107

1 Frühstück: Kaffee mit 10 g Sahne, 1 Ei

200 g Gemüse oder Salate, 30 g Butter, 300 ccm Bouillon
100 g Gemüse oder Salate, 30 g Butter
100 g Cognac
30 g Butter, 1 Ei, 1 Glas Rotwein (200 ccm)

Bei dieser Art des Vorgehens der Entzuckerung mit 1—2mal wöchentlich eingeschalteten strengen Gemüsetagen treten beim mittelschweren Diabetiker

Höhe des Blutzuckers als Gradmesser des Diabetes

Vollständige Entzuckerung

Acetonkörper auf. Steigt die Menge der Gesamtketonkörper bis zu einer Höhe, die wir nach oben bis zu ca 8 g Gesamtketonkörper abgrenzen, so lassen wir uns in unserem Vorgehen, den Patienten zu entzuckern und die Stoffwechsellaage zu erkunden, nicht beeinflussen. Geben aber die Gesamtketonkörper bei der Entzuckerung über 8 g hinaus, oder sinkt die Alkalireserve plötzlich unter 30—25 mg-%, so legen wir sofort Kohlenhydrate in der Kost zu und geben

strenge Tage mit Gemüsefasttagen und Hafertagen abwechselten, zu geben. Heute muß man sie sofort nach der Feststellung der schweren diabetischen Störung der Insulinbehandlung zuführen. Glücklicherweise gelingt es bei den meisten Diabetikern, eine Entzuckerung ohne eine Ketonkörperausscheidung, die 8 g Gesamtketonkörper überschreitet, zu erreichen.

Ist die Entzuckerung gelungen und der Blutzucker auf günstigere Werte abgesunken, so ist eine Toleranzprüfung scheitert ganz anders als die S 321 beh.

man dort mit Traubenzucker testet, gestimmt wie Toleranzbestimmung beim Diabetiker mit Stärke. Man legt dem Patienten, ausgehend von 20 g Grahambrot, in taglich um 10 g steigenden Mengen Schrot-, Graham- oder Diabetikerbrot oder wechselnd die äquivalenten Gewichtsmengen Kartoffeln zu, bis eine geringe Zuckerausscheidung eintritt. Ist dies erreicht, so bleibt man 1—2 Tage bei der gleichen Zulage und sieht, ob die Zuckerausscheidung bei der gleichen Zulage zurückgeht oder weiter ansteigt. Bleibt die Zuckerausscheidung gleich, so

man bereits ul
Toleranz ist fu
form, unbeding
Insulinbehandl

dem einzelnen Kranken hängt nicht nur von der Menge des gereichten Kohlenhydrats ab, sondern wird in nicht unwesentlichem Maße auch von der gleich zeitig verabfolgten Eiweißmenge beeinflusst. Fett spielt bei der Toleranzbestimmung im Rahmen der gebräuchlichen Caloriensumme keine wesentliche Rolle. Die Toleranz sinkt aber bedeutend, wenn man innerhalb der Calorienmenge

nur dadurch ein Vergleich mit anderen Kranken und seiner eigenen mit den

Kranken auf 2

art, sei sie rein

Insulin jemanden auch ohne die Toleranz zu kennen, zuckerfrei machen kann, ist es doch auch bei der Insulintherapie wünschenswert, vorher die Stoffwechsellaage zu ergründen und die Toleranz zu bestimmen

Nachdem wir gezeigt haben wie man rein diätetisch vorgeht, um bei einem Diabeteskranken das pathognomische Symptom der Zuckerausscheidung zum Verschwinden zu bringen und wie man durch allmähliche Zulage von Stärke die Toleranz ermittelt, mochten wir uns die Frage vorlegen Ist der Diabetiker gegen alle Arten von Kohlenhydraten gleichmäßig empfindlich oder kann er das eine oder andere Kohlenhydrat besser als Stärke oder Traubenzucker verwerten

Einfluß verschiedener Kohlenhydrate auf die Glucosurie

Traubenzucker beeinflußt die Glucosurie am stärksten Die Stärkearten, welche wir gemeinsam gemessen, werden nicht so rasch resorbiert wie der Traubenzucker und strapazieren aus diesem Grunde die Toleranz nicht mit einem Schlage, sondern je nach der Resorption allmählich Daraus resultiert die geringere Höhe der Zuckerausscheidung

Von allen einfachen Kohlenhydraten ist die *Lavulose* (Fruchtzucker) am

leichter vertragen,

den wird Die Ur

über dem Aldehyd...

zucker die Leberglycogenbildung und die Bildung des in dem Leberglycogen präformierten Kohlenhydrats sich leichter vollzieht Rohrzucker steht in seiner Wirkung zwischen Traubenzucker und *Lavulose*, während Milchzucker beim schweren Diabeteskranken zum größten Teil als Traubenzucker ausgeschieden wird C v Noordend gibt in seinem Lehrbuch folgende Tabelle der Verträglichkeit der verschiedenen Kohlenhydrate bei einem leichten Diabetiker

Kohlenhydrate auf 2 Tage verteilt	g Zucker im Harn an 3 Tagen (nach Allihn)
200 g Glucose	38
200 g <i>Lävulose</i>	—
200 g Amylum	36
200 g Rohrzucker	34
100 g <i>Lävulose</i> und 100 g Glucose	17
200 g Lactosa	26

In neuerer Zeit wurden auch Anhydrozucker (Glucosane) auf ihre glucosurische Wirkung geprüft Es zeigte sich, daß die verschiedenen Glucosane (chemische Konstitution, s S 246) keinen wesentlichen Einfluß auf die Glucosurie haben Es ist aber noch reichlich unklar, inwieweit die Glucosane überhaupt in den Kohlenhydratstoffwechsel der Leber eintreten und nicht einfach außerhalb der Leber ohne überhaupt in Leberglycogen umgeprägt zu werden, abgebaut werden Auf die Toleranz der Glucosane ist man durch die Beobachtung von E Grafe⁷ gekommen, welcher zeigte, daß angerosteter, caramelsierter Zucker die Glucosurie viel weniger steigert als zum angerosteter Zucker Bei der Röstung sollen sich nach der Ansicht Grafes derartige Anhydrozucker bilden Über die therapeutische Verwertbarkeit der Anhydrozucker soll später noch gesprochen

und dabei auch derjenigen Körper gedacht werden, die den Zuckern chemisch nahestehen, im Körper verwertet werden und die Toleranz nicht mindern (Dioxyaceton, Glucoheptonsäure, Sionon)

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß beim leichten Diabetiker die Glucosurie durch verschiedene Kohlenhydrate weniger stark beeinflusst wird als durch Dextrose und Stärke, daß aber mit zunehmender Schwere der Erkrankung alle Zucker und nahe Verwandte, seien es Alkohole oder niedere oder höhere Zucker, im Harn nahezu quantitativ als Zucker in Erscheinung treten. Es ist eine der größten Merkwürdigkeiten der diabetischen Störung, daß bei volliger Insuffizienz der Leberglycogenbildung alle möglichen Stoffe in Zucker übergeführt werden und im Harn als Zucker in Erscheinung treten.

Die alte Anschauung, die besonders von Kulz²²⁶ in Deutschland vertreten wurde, daß man dem Diabetiker besonders viel zu essen geben müsse, um die mit der

Einfluß der Nahrungseinschränkung auf die Glucosurie

richtig ausscheidet
forschung, auf Bouchardat zurück. Bouchardat empfahl vor 80 Jahren

„Manger le moins“

auf die Einschränkung

Gemüsetage ein

empfahl F. M. Al

würdig, daß Zusammenhänge zwischen dem Vielessen und der Zuckerausscheidung bestehen sollen. Überlegen wir uns aber, was wir in dem Abschnitt über die Theorie der Ketonkörperentstehung gesagt haben, so kommt uns zum Bewußtsein, daß in der Leber an den Zuckerabbau der Fettsäuren und gewisser Teile des Eiweißmoleküles geknüpft ist. Der Abbau der Fette und des Eiweißes beansprucht, wie wir dort gesehen haben, Leberglycogen. Ist die Fähigkeit, Leberglycogen zu bilden, in ausreichendem Maße vorhanden, d. h. ist die Pankreasinkretproduktion in einer willkürlichen Breite möglich, so kann man theoretisch essen soviel man will, ohne daß Ketonkörper auftreten. Ist aber die Inkretproduktion des Pankreas eingeschränkt und dadurch weniger Leberglycogen vorhanden, so muß parallel gehend mit dieser Einschränkung der Leberglycogenbildung auch die Zuckerausscheidung eingeschränkt sein.

Die Toleranz für Kohlenhydrate ist also eine Funktion der eingeschränkten Leberglycogenbildung durch ein hinzukommendes Vielessen noch weiter eingeschränkt.

Ich

sinn

in der Leber verwertet wird, den Begriff der Calorientoleranz an die Seite

gestellt. Je größer die Kohlenhydrattoleranz, desto größer auch die Calorien-

toleranz. Beide Erscheinungen, Kohlenhydrattoleranz und Calorientoleranz, sind

parallel gehende Vorgänge im Stoffwechsel. Sie veranschaulichen uns, daß die

Kohlenhydrate in der Leber nicht nur als Heizmaterial und als Kraftquelle dienen, sondern daß sie eine nicht minder große stoffliche Bedeutung besitzen. Fette und gewisse Teile des Eiweißmolekuls können nur entsprechend der Leistungsfähigkeit des Pankreas, Leberglycogen zu bilden, vollständig abgebaut werden. Der leicht Diabeteskranke bildet noch so viel Leberglycogen, daß eine

Leberglycogenbildung noch so weit erhalten, daß sie genügt, um das verminderte Angebot an Kohlenhydraten in Leberglycogen umzusetzen. Die hierbei entstehende Menge Leberglycogen reicht aber nicht mehr aus, gleichzeitig eine willkürlich große Menge Fett und Eiweißsubstanzen abzubrennen. Der Patient

Leberglycogenbildung möglich. Er hat deshalb immer große Zuckermengen und gleichzeitig Ketonkörper im Harn. Kohlenhydrat und Calorientoleranz sind durch die mangelnde Leberglycogenbildung auf eine ganz kleine Breite eingeschränkt.

Aus diesen Darlegungen ist ersichtlich, aus welchen Gründen Nahrungsbeschränkung allein zu einer Minderung der Glucosurie führen muß. Durch Einschränkung der Eiweiß- und Fettcalorien wird weniger Leberglycogen beansprucht und dadurch die durch die diabetische Störung vermindert gebildete Leber

seiner im Übermaß zugeführten Eiweiß und Fettmengen Leberglycogen. Die Inkretproduktion des Pankreas erschöpft sich durch diese Überbeanspruchung in gewissem Maße. Leberglycogen gebildet werden, das von den 1 Fettmengen zum Abbau benötigt wird. funktionelle Insuffizienz des Pankreas muß dann in einer Zuckerausscheidung in Erscheinung treten.

Die Wichtigkeit der calorienarmen Nahrung für die Therapie des Diabetes kranken ist zwar in der neuen Auflage des klassischen Lehrbuches der Zuckerkrankheit von v. Noorden und Isaac immer noch nicht in ihrem vollen Maße anerkannt, sie kann aber auf Grund der Tatsachen nicht mehr bestritten werden.

Nach diesen Überlegungen ist die Höhe der gereichten Gesamcalorien nicht gleichgültig. Je mehr calorienarm die Nahrung ist, desto mehr Leberbettes anscheinend die Leberglycogenbildung durch eine calonische Überforderung auch einleuchtend, daß nicht nur im noch erhöhtem Maße die Ketonkörper-

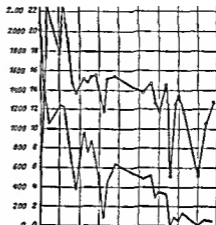
Leberglycogenbildung durch überreichliche Ernährung mit Eiweiß und Fettcalorien beeinflusst werden muß. Ist nicht genügend Leberglycogen vorhanden, so brennen gewisse Teile des Eiweißmolekuls und die Fettsäuren, wie wir auf S. 309 bei der theoretischen Besprechung des Mechanismus der Ketonkörperbildung gesehen haben, unvollständig ab. Es kommt zur Ausscheidung von β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton. Diesen Einfluß der Gesamcalorien auf die Ketonkörperbildung sehen wir eindrucksvoll in folgender Zeichnung bei der

wir von einem schwer Diabetekranken die aufgenommenen Nahrungscalorien und die Ketonkörperausscheidung in kurvenmäßige Darstellung gebracht haben

calorienbeschränkung ein besonderes Augenmerk auf die Einschränkung von Eiweiß oder Fettcalorien zu richten ist. Zunächst wollen wir uns der Frage zuwenden, inwieweit Eiweißgaben und Fettgaben auf die Zuckerausscheidung einwirken und dann gleichzeitig die Fehlwirkung von Eiweiß und Fett auf die Ketonkörperausscheidung beleuchten.

Auf S. 269 haben wir ausführlich erörtert, daß eine Gluconeogenese aus Eiweiß wie man die Zuckerbildung aus Nichtkohlenhydraten nennt, in starkem Maße stattfindet. Wurde man annehmen, daß der Gesamtkohlenstoffgehalt des Eiweißes, nach Abzug des aus den Aminogruppen entstehenden Harnstoffs zur Zuckerbildung verwendet wurde, so verblieben von 100 g Eiweiß (Eiweiß = 51,8 g C und 16 g N) 45 g C = 112 g Glucose. Dieser maximale

Wert entspricht aber nicht den tatsächlichen Verhältnissen, da eine Reihe von Aminosäuren keine Zuckerbildner sind und auch nicht alle kohlenstoffhaltigen Komplexe der verbleibenden Aminosäuren für die Zuckerbildung in Betracht kommen. Die Amerikaner nehmen an, daß aus 100 g Eiweiß 80 g Zucker werden, während nach verschiedenen deutschen Autoren aus 100 g Eiweiß nur 64 g Zucker entstehen. Die theoretischen Voraussetzungen, daß durch große Eiweiß-



Einfluß des Eiweißes auf die Glucosekurve

Abb. 74 (nach Thannhauser und Tischhauser)
— Calorien der Nahrung minus Calorien des Urinzuckers
- - - Menge der täglich im Urin ausgeschiedenen Ketonkörper (nach v. Silyka bestimmt)

ist aber praktisch wie wir auf S. 270 gesehen haben, nicht verwertbar. Die Zuckerausscheidung nach Eiweißgaben tritt viel deutlicher in Augenschein.

wenn wir von einer bestimmten, eiweißarmen Standardkost ausgehen und dann Eiweiß zulegen. In der Tabelle Seite 333 sehen wir, wie bei dem Patienten, der vollständig entzuckert war, lediglich durch Zulage von Eiweiß wieder Zucker auftritt, der bei Überlastung mit Eiweiß bei Steigerung der Calorien durch über

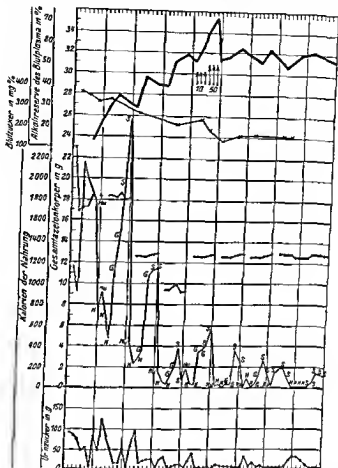


Abb 75 (nach Thannhäuser und Tischhäuser)

— Alkalireserve im Blut — Gesamtazetonkörper (bestimmt nach van Slyke) H Hunger-tag
 x - x - Blutzucker A Natriumcarbonatgabe G Genußtag
 - - - Calorienzahl Hu Hunger-tag S Strenger Tag

reichliche Eiweißzufuhr zu großer Höhe getrieben werden kann. Aus dieser Tabelle ist ferner ersichtlich, daß bei gleichbleibender Eiweißzufuhr und starker Belastung mit Fett (86,8 g Eiweiß, 213,7 g Fett) die Zuckerausscheidung lediglich durch die Caloriensteigerung weiter steigt. Der Einwand, daß die Zuckerausscheidung von Zucker durch eine Kohlenhydratbildung aus Fett kommt, ist dadurch

reichte Calc eingeschränkt

die Zuckerausscheidung wieder stark rückgängig gemacht wird.

Aus diesem Versuch erkennt man, daß erstens Eiweißgaben die Glucosurie außerordentlich steigern, und zweitens, daß die glucosuriesteigernde Wirkung des Eiweißes durch gleichzeitige größere Fettgaben noch stärker hervortritt.

Datum	Calorien	Eiweiß	Fett	Chydr	Zucker g	Keton körper g	Zucker g	Keton körper g
5 XII	2379.7	86.5	171.3	51.1	0	0.63		
6 XII					5.2	1.09		
7 XII					5.2	1.37	10.6	4.34
8 XII					6.2	1.20		
9 XII	2719.5	86.8	213.7	51.4	8.3	2.02		
10 XII					14.2	2.59		
11 XII					16.8	1.75	59.7	9.28
12 XII					20.4	2.92		
13 XII	2613.5	120.4	177.6	53.2	20.4	2.23		
14 XII					37.6	2.66		
15 XII					26.6	1.40	127.5	6.43
16 XII					46.9	2.14		
17 XII	2934.9	57.1	206.0	52.4	9.0	2.98		
18 XII					0.5	3.80		
19 XII					0.8	3.96	10.3	13.04
20 XII					0	3.20		

(Tabelle nach Thannhauser und Tischhäuser.)

gen in die Höhe getrieben wurden und dadurch einer größeren Ketonkörperbildung als das Nahrungseiweiß annehmen ließe Vorschub geleistet würde. Nach dem die einzelnen Aminosäuren in gleicher Weise wie das ungespaltene Eiweißmolekül eine spezifisch dynamische Wirkung haben mußte auch ein Überschuß von gefütterten ketogenen Aminosäuren eine größere Menge von Ketonkörpern hervorzubringen als das Eiweißmolekül vermöge.

den im Eiweißmolekül präformierten Aminosäuren

Aus diesen erw

betes das gesamte

Teil in Zucker de

Calorien-spenden de

Weise wurde es erreicht, daß ein Teil der Nahrungszusammensetzung beim schwer

Diabeteskranken für den Stoffwechsel des Körpers ungenutzt bleibt

und zur Gewährleistung

geschmolzen werden muß

und auch Fettmengen

Es war also verständlich, daß in manchen Fällen schwerster diabetischer Störung auf diese Weise mehr Ketonkörper ausgeschieden wurden als dem gereichten Nahrungseiweiß entsprache. Diese Metabolisierung wird aber nicht durch eine

spezifisch ketogene Wirkung des Nahrungseiwisses verursacht, sondern durch Einschmelzung körpereigener Substanz

Inwieweit eine besondere Eiweißempfindlichkeit durch eine konstitutionelle Disposition veranlaßt wird, entzieht sich bisher der experimentellen

trennung, daß eine eiweißarme Kost nicht nur die Glucosurie und Ketonkörperbildung erheblich herabsetzt, sondern auch bei einer neuerlichen Zulage größerer Eiweißmengen nach einer Periode von Eiweißarmut eine bessere Ausnutzung des Eiweißes bewirkt. Diese Beobachtung ist von großer Bedeutung für die Ernährung der Diabetiker.

Gleichnissung mit der Glucosurie und der Ketonkörperausscheidung geht selbst bei der Anwesenheit dieser Substanzen im Blute so, daß die ent-

zweifellos richtigen Beobachtungen für die Fütterung der Diabetiker nicht ausschließen und in der Eiweißzufuhr nicht hinter dem minimalen Eiweißbedarf zurückbleiben. Petré, der in seinen Kostverordnungen die Eiweißzufuhr fast auf den minimalen Bedarf herunderdruckt, geht hier zweifellos etwas zu weit. Wir glauben aber,

daß diese Frage eingehend untersucht, glaubt, daß tierisches Eiweiß (Casein, Serumalbumin, koaguliertes Ovalbumin, Blutglobulin, Hamoglobin, genuines Ovalbumin entsprechend der Schnelligkeit ihres Abbaues im tierischen Stoffwechsel auf die Glucosurie ungünstig wirken, und daß pflanzliche Eiweißträger weniger ungünstig auf die Zuckerausscheidung Einfluß nehmen. Petré hat besonders auf die Tatsache hingewiesen, daß das pflanzliche Eiweiß dem tierischen vorzuziehen sei. Gegenteilige Beobachtungen stammen von Rosen,

einzelnen Eiweißarten und dem Eiweiß.

da ja entsprechend der Stoffwechsellaage fast alles Nahrungseiwiss in Zucker und Ketonkörper übergeht. Beim leichten und mittelschweren Diabetes findet man tatsächlich, daß pflanzliches Eiweiß die Zuckerbildung nicht so sehr steigert wie das tierische. Es möge aber dahingestellt bleiben, ob das pflanzliche Eiweiß, welches meist nicht als reines Protein vorhanden ist, ebenso in den intermediären Stoffwechsel übergeht wie z. B. Casein oder Ovalbumin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Menge des Nahrungseiwisses für die Zucker- und Ketonkörperausscheidung von prinzipieller Bedeutung ist.

das niederste Maß beschränken soll während man beim leichten und mittel schweren Diabeteskranken etwas weitherziger in der Eiweißzufuhr sein kann

Einfluß der Fett-
zufuhr auf die
Glucosurie

zufuhr nur dann keine Erhöhung der Glucosurie zur Folge hat wenn sie nicht dauernd mit einer sehr starken calorischen Überbelastung einhergeht Findet

Glucosurie Die günstige Wirkung einer Fettzufuhr soweit sie innerhalb eines normalen

Aus dieser

Nahrungs

auf mehr Eiweißcalorien und ein Zurückgehen der Fettcalorien die Glucosurie steigert Es ist ein Hauptverdienst von Maignon Newburgh und vor allen

vu qu'il n'y a rien de plus efficace

5
t
(
s
1

wechsels unter verschiedenen Umständen bei Gesunden und Diabetikern fest zustellen

Nach eits erwähnt habe das Fett zu 90% und en Diese Rechnung entspricht wohl also aber im wesentlichen mit der Gesamtzahl der gereichten Calorien zusammen Das Fett wirkt nur dann in so ausgeprochenem Maße ketogen wenn gleichzeitig ein Übermaß von Calorien d h von Eiweißcalorien gereicht werden Petrón hat besonders auf diesen

spezifisch ketogene Wirkung des Nahrungserweißes verursacht, sondern durch Einschmelzung körpereigener Substanz

Inwieweit eine besondere Eiweißempfindlichkeit durch eine konstitutionelle Disposition veranlaßt wird, entzieht sich bisher der experimentellen Feststellung v. Noorden²¹⁷ glaubt, daß eine besondere Eiweißempfindlichkeit in Hinsicht auf die Zuckerausscheidung dadurch gegeben sei, daß die betreffenden Kranken lange Zeit sehr eiweißarme Kost genossen haben. Unsere Beobachtungen bestätigen aber die Angaben von F. M. Allen³²⁹, Joslin³⁴¹, Faltz³⁴⁰ und Petren³³⁵, daß eine eiweißarme Kost nicht nur die Glucosurie und Ketonkörperbildung erheblich herabsetzt, sondern auch bei einer neuerlichen Zulage größerer Eiweißmengen nach einer Periode von Eiweißarmut eine bessere Ausnutzung des

verständlich auch die Anhaufung dieser Substanzen im Blute, so daß die entsprechenden Blutzucker- und Ketonkörperwerte des Blutes durch Eiweißkost beim schweren Diabetiker in die Höhe getrieben werden. Man darf natürlich die zweifellos richtigen Beobachtungen für die Praxis der Diätetik nicht übertreiben und in der Eiweißzufuhr nicht hinter den minimalen Eiweißbedarf zurückbleiben. Petren, der in seinen Kostverordnungen die Eiweißzufuhr fast auf den minimalen Bedarf herunderdrückt, geht hier zweifellos etwas zu weit. Wir glauben aber, daß eine Eiweißzufuhr, wie wir sie in unserer Standardkost mit 1 g pro Kilogramm Körpergewicht annehmen, ungefähr das richtige Maß einhält. Das Minimum

h. qual.
alta³⁴⁰,
Casein,
ennues
1 Stoff
träger

weniger ungünstig auf die Zuckerausscheidung Einfluß nehmen. Petren hat besonders auf die Tatsache hingewiesen, daß das pflanzliche Eiweiß dem tierischen vorzuziehen sei. Gegenteilige Beobachtungen stammen von Rosen,

im wesentlichen aus Fett bestehen für die Verwertbarkeit der anderen Eiweißstoffe von geringerer Bedeutung. Die Unterschiede der Verwertbarkeit der einzelnen Eiweißarten tritt beim schweren Diabetes gar nicht in Erscheinung, in Zucker und findet man

Es mag aber dahingestellt bleiben, ob das pflanzliche Eiweiß, welches meist nicht als reines Protein vorhanden ist, ebenso in den intermediären Stoffwechsel übergeht wie z. B. Casein oder Ovalbumin.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Menge des Nahrungserweißes für die Zucker- und Ketonkörperausscheidung von prinzipieller Bedeutung ist.

suchungen von Meyerhof und Hill zeigen den Weg dieser Verwertung in der Muskulatur. Hierbei ist es noch eine offene Frage, ob der in der Muskulatur zum Abbau gelangende Zucker unbedingt die Stufe des Glucogens vorher durchlaufen muß oder ob in der Muskulatur für den weiteren Abbau eine vorherige Veresterung des Zuckers mit Phosphorsaure (Lactacidogen) genügt. In der Leber muß nach unserer Auffassung die Stufe des Glucogens durchlaufen werden, da wir in der Leberglycogensynthese nicht nur einen Stapelungsvorgang sondern einen Isomerisierungsvorgang erblicken, der durch die Synthese des Leber

Glucogenbildung in anderen Organen in sonderheit der Muskulatur, benötigt wird, ist heute noch nicht vollständig geklärt. Es ist durchaus möglich, daß der Verwertung von Kohlenhydraten in der Muskulatur nicht unbedingt eine

Tier sehen wir, daß durch starke körperliche Arbeit ohne Nachschub durch die Nahrung der Leberglycogenvorrat schwindet und daß die Toleranzbreite des gesunden Menschen für Kohlenhydrat bei schwerer Arbeit steigt, d. h. er braucht mehr Kohlenhydrat, um die leer gewordenen Depots wieder aufzufüllen. Diese Entleerung der Leberglycogendepots beim Gesunden besagt aber nicht, daß für die Muskelarbeit vorgebildetes Leberglycogen unbedingt benötigt wird, sondern zeigt nur, daß hier der Vorrat an Zucker im Organismus für den Mehrverbrauch

Leber genau
auch beim

einer
ver
den,

sondern sie sind ein Symptom, das durch die verschiedensten endogenen Bedingungen des Stoffwechsels ausgelöst werden kann. Wir möchten also glauben, daß Muskelarbeit auch beim schwersten Diabetiker geleistet und daß uns aus dieser Möglichkeit die Annahme nahegelegt wird, daß Zuckerverwertung in der Muskulatur und Zuckerverwertung in der Leber nicht gleichzusetzen sind. Die Muskulatur kann scheinbar Zucker auch verwerten, ohne daß der Zucker vorher mit Hilfe des Pankreasinsekretes die Stufe des Leberglycogens durchlaufen

Fettkost eine kleine, wenn auch unbedeutende ketogene Wirkung nicht hint anzuhalten. Trotz dieser minimalen ketogenen Wirkung ist bei der diätetischen Behandlung der diabetischen Störung die eiweißarme Fettkost die Diät der Wahl, da durch sie die Glucosurie vermieden und dadurch die Kohlenhydrattoleranz gesteigert wird. Gleichsinnig mit dieser Toleranzsteigerung geht der Blutzucker zurück. Die Toleranzsteigerung ist so groß, daß auch die im Fett enthaltenen Glycerinmengen nicht als Zucker in Erscheinung treten. Unseres Erachtens ist die Gefahr durch dauernde Fettkost eine Fettleber zu erzeugen und damit den Leberstoffwechsel zu stören, kein Einwand gegen die Fettkost, da durch die Kohlenhydrattoleranzsteigerung der Fettkost, die sich in Bildung von Leberglycogen aus Kohlenhydraten äußert, am besten dem Entstehen einer Fettleber entgegengewirkt wird.

Bei der Frage der Zuckerentstehung aus Fett, die wir nach den heutigen Kenntnissen abgelehnt haben (S 276) ist über sog. fettempfindliche Fälle berichtet worden (S Bernstein, C Bollaffio und v Westenrijk¹³⁸ u a). Die Überprüfung dieser Fälle hat aber mit Ausnahme des von S Bernstein und Mitarbeitern berichteten Falles keinen sicheren Beweis gegeben, daß es tatsächlich fettempfindliche Fälle gibt, so daß die einzigartige Beobachtung von S Bernstein und Mitarbeitern bestenfalls als Kuriosität gewertet werden kann.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Fettkost die Zuckerausfuhr nicht steigert, und daß die ketogene Wirkung des Fettes bei einer gleichzeitig starken Calorienbeschränkung gemeistert werden kann. Bei der Therapie wird ausführlich auf den Wert der Fettkost einzugehen sein.

Einfluß des Alkohols auf die Glucosurie und Ketonkörperbildung

Außer den drei Hauptnährstoffen Eiweiß, Kohlenhydrate und Fette ist auch der Alkohol in gewissem Sinne als Nährstoff zu betrachten, da er entsprechend seinem Caloriengehalt in den Stoffwechsel eintritt. Aus den Versuchen von O. Tögel, E. Brezina und A. Durig³⁴⁶ wissen wir, daß der Alkohol tatsächlich hoch vollständig im Stoffwechsel verwertet wird. Diese Untersuchungen zeigen, daß gereicher Alkohol sogar die Oxydation der Kohlenhydrate im Stoffwechsel zurückdrängt und vor allen Nährstoffen verbrannt wird. Die leichte Verbrennlichkeit des Alkohols dürfte es auch sein, welche dem Alkohol, sofern er nicht in toxischen Dosen gereicht wird, beim Diabetikern eine günstige Beeinflussung der Glucosurie und vor allem der Ketonkörperbildung, wie dies besonders O. Neuhauer betont, auszuheilen läßt. Es scheint eben, daß leicht verbrennliche Substanzen auf das vollständige Durchbrennen der Fettsäuren und gewisser Aminosäuren einen Einfluß haben. Wenn natürlich durch diese Annahme der Leichtverbrennlichkeit eine Erklärung der antiketogenen Wirkung des Alkohols nicht gegeben ist, so paßt doch diese Annahme in unser Vorstellungsbild, daß jede Substanz, die im intermediären Stoffwechsel leichter verbrennlich ist als Kohlenhydrat, eine gewisse antiketogene Wirkung hat. Wird natürlich ein Übermaß von Alkohol zugeführt, so kann eine toxische Leberschädigung verursacht werden (F. N. Schädigung nach allen Er-

Einfluß der Mas-
keltat gheit auf
die Glucosurie
u Ketonkörper
bildung

Organismus auseinandergesetzt, daß Zuckerverwertung in der Leber und Zucker
verwertung in der Muskulatur nicht ohne weiteres gleichzusetzen sein durften.
Die Zuckerverwertung in der Muskulatur dient rein energetischen
Zwecken, die Zuckerverwertung in der Leber hat im wesentlichen
stoffliche Bedeutung, da in der Leber der Abbau des Kohlenhydrates auf
das engste mit dem Eiweiß und Fettstoffwechsel verknüpft ist. In der Musku-
latur kann für die Muskelzuckung nur Kohlenhydrat verwertet werden. Die Unter-
wertung im

ausscheidung kann experimentell nicht nur vom Boden des IV Ventrikels aus ausgelöst werden, sondern von allen möglichen sympathischen Zentralorganen. Der Hypothalamusstich von Aschner¹⁶³, die Verletzung hoher gelegener, sympathischer Ganglien von H Dresel¹⁶⁶ sowie die Beobachtung von Zuckeraus-

v Noorden prägte das
alle Formen der experime
sympathischen Systems
ist bereits auf Seite 283

ist immer vollständiger mit der Zeit, derjenigen Zuckerkranken in stationärer Behandlung zu beobachten Gelegenheit hatte, kann sich an Kranke erinnern, die auf eine konstante Diät eingestellt zuckerfrei waren, bis eine

Falles bei einem Bergwerksbesitzer v G der ohne unser Wissen auf einige Stunden das Krankenhaus verlassen hatte, um an einer geschäftlichen Sitzung teilzunehmen. Am nächsten Tag brusker Anstieg sowohl der Glucosurie als auch der Ketonurie, der uns zunächst unerklärlich war, da er ohne Änderung der Diät eintrat und auch ohne Änderung der Diät wieder auf die ursprünglichen Werte zurückging. Erst später erfuhren wir von dem Delikt des Patienten, das die Aufklärung brachte.

aller dieser vorübergehenden Glucosurien mit dem Mechanismus der experimentellen, chromaffinogenen Glucosurien ist nicht von der Hand zu weisen und mit größter Wahrscheinlichkeit auf eine momentane, nervös bedingte Ausschüttung

finer
Vorg
allerdings anders verursachte diabetogene Störung mit der chromaffinen Freisetzung und wird in einer verstärkten Glucosurie augenscheinlich. Da eine momentane Leberglycogenausschüttung beim Diabetiker viel schwerer wieder reduziert werden kann als beim Gesunden, können derartige gemüthliche oder mechanisch traumatische Erschütterungen indirekt eine länger dauernde Verschlimmerung der diabetischen Stoffwechsellaage zur Folge haben. Wenigleich wir bei einem vollständig Gesunden aus einer psychisch oder traumatisch bedingten chromaffinogenen Glucosurie niemals einen rechten Diabetes mellitus

hat Inwieweit die Muskelglucogenbildung ebenfalls des Pankreasinkretes bedarf, ist noch nicht klargestellt. Zweifellos scheint aber ein zweiter Weg in der Muskulatur, der ohne Glucogenbildung zur Verwertung des Zuckers in der Muskelmaschine führt, möglich zu sein (Lactacidogenbildung), der die Muskeltätigkeit auch bei vollständigem Insulinmangel beim schwersten Diabetes noch gewährleistet.

Aus diesen Ausführungen konnte man schließen, daß der Zuckerstoffwechsel in der Muskulatur in gar keinem Zusammenhang mit dem Zuckerstoffwechsel in der Leber steht. Eine solche Annahme wäre durchaus unrichtig, da beim Gesunden wie beim Diabetiker beobachtet wurde, daß Muskeltätigkeit eine Verringerung des Leberglycogenvorrates zur Folge hat. Es scheint aber, daß für die Muskulatur das Leberglycogen nur als Vorratsstoff herangezogen wird, während dem Leberglycogen für den Leberstoffwechsel selbst eine andere Funktion obliegt. Es ist begreiflich, daß bei großer Muskulararbeit durch starke Beanspruchung des Leberglycogens als Vorratsstoff dieses seiner stofflichen Funktion entzogen wird (Acetonurie bei starker körperlicher Anstrengung). Es kann deshalb nicht wundernehmen, wenn beim Diabetikerkranken durch starke Muskulararbeit ebenfalls Leberglycogen beansprucht wird und hier infolge der eingeschränkten Fähigkeit, neues Leberglycogen zu bilden, dieser Glucogenentzug aus der Leber andere Folgen hat als beim Gesunden. Während der Gesunde das Leberglycogen bei nachfolgender Kohlenhydratzufuhr sehr rasch wieder ersetzt, ja sogar eine übermäßige Aufnahmefähigkeit für Kohlenhydrat (Toleranzserhöhung) als vor der körperlichen Arbeit zeigt, kann der Diabetikerkranke, je nach depot auffüllen, glucogen umgep überschwebmen. Reicht man einem Zuckerkranken nach körperlicher An-

bildung fuhrer
Störung oder
eine leidliche
gungen ohne

Ausgedeh
L. Lichtwitz
gestellt worden

einheitlich. Er scheint im wesentlichen vom Leberglycogenvorrat und vor allen Dingen von der der Arbeit vorausgegangenen Ernährungsperiode abhängig. Die von diesen Untersuchern in vielen Fällen bemerkte Arbeitshyperglucämie dürfte mit dem vermehrten Bedarf parallel gehen. Andererseits wurde von Burger ein Absinken des Blutzuckers nach vollendeter Arbeit beobachtet. Diese Feststellung wurden wir heute als Versuch, das Leberglycogen in der Leber wieder aufzufrischen ansehen. Das Verhalten des Blutzuckers beim Diabetiker nach Arbeit ist bei der ständigen Anhäufung von Zucker im Blute mit den Verhältnissen beim Gesunden nicht zu vergleichen. Die oben angestellten Überlegungen veranschaulichen deutlich, daß körperliche Arbeit, je nach der Schwere der Stoffwechsellaage des Diabetikers zu erlauben oder streng abzulehnen ist.

Seit der Claude Bernardschen Entdeckung der Pankreasdrüse ist ein Zusammenhang zwischen Zuckerausscheidung und Nervensystem gegeben. Eine Zucker

eine Herabminderung der Gesamtoxydationen des Gesamtorganismus, die anderen eine Steigerung der Oxydationsvorgänge erschließen zu können, da mit der ungenutzten Ausscheidung von Brennstoffen ein gesteigertes Nahrungsbedürfnis (Polyphagie) parallel geht

Auch die in den letzten Jahrzehnten in umfangreichen Untersuchungen mit genauester Stoffwechselmethode, sowohl mit direkter Calorimetrie als auch mit Gaswechseluntersuchungen durchgeführten Arbeiten, ließen diesen Widerspruch der Meinungen nicht aufklären. Obwohl heute alle Untersucher zugeben, daß bei leichten und mittelschweren Diabetikern der Umsatz normal sei, stehen auf Grund experimenteller Daten eine Reihe namhafter Autoren sich noch im Widerstreit der Meinungen gegenüber, indem die einen einen normalen Grundumsatz, die anderen einen gesteigerten Grundumsatz beim schweren Diabetiker aus ihren Untersuchungen ableiten zu dürfen. Bei schweren Diabetikern ist zuerst von Magnus Levy³⁰⁵, dann von Rolly³⁰⁶, v. Noorden³⁰⁷, Leimdorfer³⁰⁸, Grafe und Wolff³⁰⁹ und in letzter Zeit, in besonders

deutlicher Weise von Joslin³⁰⁹ eine Erhöhung des Sauerstoffumsatzes festgestellt worden. Benedict und Joslin bestimmten den Grundumsatz von 13—15% bei Falta³⁶⁰, der eine Reihe von Versuchen von Benedict und Joslin mitmachte, unterzieht die Berechnung der amerikanischen Autoren einer Kritik, in der er als Hauptmoment die Schwierigkeit der Beschaffung von gesunden Vergleichspersonen hervorhebt. Zweifellos sind die Umsatzverhältnisse, die aus einer Reihe von Teilprozessen im intermediären Stoffwechsel resultieren, bei einem mageren Schwerdiabetiker und einer gesunden, gleich mageren Versuchsperson tatsächlich nicht vergleichbar. Auch ein so erfahrener Gaswechseluntersucher wie Lusk erhebt gegen die Berechnungsweise und die Versuchsergebnisse von Benedict und Joslin ähnliche Einwände. Der Einwand von Falta, daß vorausgegangene starke Eiweißernährung die Umsatzerhöhung beim Diabetiker hervorrufen könne, hat zweifellos eine gewisse Berechtigung, zumal die Umbildung von Eiweiß in Zucker noch zu der spezifisch dynamischen Wirkung des Eiweißes hinzukommt. Ihr besonders bedeutungsvoll aber dürfen die Untersuchungen von Allen und Du Bois³⁶¹, besonders aber von Du Bois³⁶², angesehen werden, die zu gegenteiligen Resultaten als die oben angegebenen Forscher hinsichtlich der Umsatzsteigerung beim schweren Diabetiker gekommen sind. Du Bois berechnet nach seiner Formel den Stoffumsatz auf die Oberfläche und findet bei keinem der von ihm untersuchten schweren Diabetiker eine Stoffwechselsteigerung, im Gegenteil, der Grundumsatz war bis zu 30%

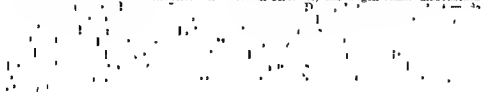
also innerhalb der bei normalen Menschen gefundenen Grenzen. Von konnte Du Bois bei diesen Kranken ausgeführt werden

Unterernährung stattgefunden hat. Durch diese Unterernährung soll eine gewisse Anpassung an einen niedrigeren Grundumsatz nach v. Noordens Ansicht stattfinden. Obgleich man festhalten soll, daß der Calorienfaktor mit weichendem Körpergewicht immer gleich bleibt, wie wir in unserem einleitenden Kapitel bereits betont haben, so ist immerhin ein endokriner Anpassungsmechanismus möglich. Die Inkretproduktion der Schilddrüse, wie auch aller anderen endokrinen Drüsen wird durch Zurückgehen ihres Gewichtes, d. h. des Gewichtes des sekretorischen Parenchyms, heruntergehen und dadurch sich dem weichenden Bedürfnis anpassen können. Es ist aber kein Grund vorhanden, anzu-

entstehen sahen, so ist doch zuzugeben, daß bei einer vorhandenen diabetischen Störung evtl. auch nur bei einer vorhandenen diabetischen Disposition (insulare Minderwertigkeit) eine auf dem Wege des Sympathicus bedingte Ausschüttung des Leberglucogenvorrates die diabetische Störung erheblich verschlimmern oder bei vorhandener Disposition eine diabetogene Störung offenkundig machen kann.

In der älteren Literatur findet sich in den Darstellungen des Diabetes mellitus die Angabe, daß akute fieberhafte Erkrankungen die Glucosurie mildern. Bei den von mir beobachteten Kranken kann ich mich nicht eines Kranken erinnern, der bei hinzutretender Infektion oder bei Erhöhung der Körpertemperatur eine Minderung der Glucosurie aufgezeigt hatte. Das Gegenteil dieser älteren Angaben ist richtig, Infektion und Fieber steigern immer die Zuckerausscheidung, allerdings unter der Voraussetzung, daß die Nahrung vor und nach dem Fieber die gleiche bleibt (L. Mohr²⁵², Naunyn²⁵³, Stäubli²⁵⁴). Die diabetische Störung, auch wenn sie noch so leicht ist, kann durch hinzutretendes Fieber, besonders bei schweren Allgemeininfektionen, plötzlich ein schweres Bild zeigen.

Ein besonders eindrucksvolles Bild bot ein Kranker, der wegen seiner diabetischen



Acetone
von 1
dauer

Zeit

Während der letzten Influenzaepidemie erlebten wir wiederholt bei Diabetikern, die wir jahrelang kannten, bei geringem Fieberanstieg eine außerordentliche Höhe der Zuckerausscheidung. Wir sahen aber gerade bei Influenzakeranken keinen dauernden Schaden in Gestalt einer persistierenden, verminderten Toleranz. Nach überstandener Influenza zeigten die von uns beobachteten Kranken wieder die frühere Stoffwechsellage.

Über die Ursache dieses eindeutigen Einflusses akut fieberhafter und infektiöser Prozesse auf die Zuckerausscheidung können wir keine sicheren Angaben machen. Es wäre zu untersuchen, ob pankreasdiabetische Hunde (Sandmeyer Diabetes), die durch Halsmarksschnitt ihrer Temperaturregulation beraubt sind, auf Infektionen eine Verschlechterung ihrer Stoffwechsellage zeigen. Es scheint bisher eben noch ganz ungeklärt, ob die Verschlechterung der Stoffwechsellage durch das Fieber, im Sinne einer Umsatzsteigerung, oder durch Toxine, welche Leber und Pankreas schädigen konnten, verursacht wird.

Für die Praxis ist jedenfalls die Tatsache der Verschlechterung der Stoffwechsellage des Diabetikers durch das infektiöse Fieber von prinzipieller Bedeutung und erheischt die größte Aufmerksamkeit des Arztes, da er plötzlich sich einer vollständig geänderten Stoffwechsellage gegenübergestellt sieht und sein therapeutisches Handeln momentan umstellen muß.

Durch die Zuckerausscheidung, die beim schweren Diabetes nicht nur durch zugefügte Nahrung, sondern auch aus körpereigenem Eiweiß resultiert, istoffen zu Verlust. Betrachten wir geleiteten Überlegungen historisch, von ungenutzten Nahrungsstoffen

Nahrungsbedarf
und Grund
umsatz beim
Diabetes

zugefü
geben
die au
so glau

deutigere in der von Grafe und Wolff²²⁸ wie durch Lauritzen²²⁹ fest
 gestellten Ausscheidung von Kreatin zu erblicken ist. Der erhöhte endogene
 Umsatz sondern lediglich
 nach den neueren Unter
 der Adenosinphosphorsäure
 In
 das man
 gefunden
 hat. So interessant der Befund der Erhöhung der endogenen Harnsäureaus
 scheidung und der Kreatinurie beim schweren Diabetes ist, dürfte es doch nicht
 erlaubt sein ihn gleichsinnig mit einem erhöhten N Umsatz zu deuten.
 Die Beobachtungen über den N Umsatz beim schweren Diabeteskranken

sie bei Gesunden nur unter allerscharfsten Bedingungen erreicht werden. Diese

und in manchen Fällen sogar eine N Retention. Auf der breiten Basis der jetzt
 vorliegenden Erfahrung darf man wohl ohne Bedenken von der früheren Übung
 den Diabetikern reichlich Eiweiß zu geben abgehen ohne dabei Gefahr zu
 laufen einem durch die diabetische Störung bedingten irrtümlich angenom
 menen erhöhten Eiweißumsatz Vorschub zu leisten.

I

die Fettsäuren

Fett im Rah

men einer kalorienarmen Ernährung wie sie auch S. 390 gefordert wird als
 den gangbaren Brennstoff für den Diabetiker ansprechen. Die Ketonkörper
 bildung aus Fett tritt in den Hintergrund sofern die Gesamtkalorien niedrig
 und das Eiweiß auf ein Mindestmaß beschränkt gehalten werden. (Die theore
 tischen Überlegungen (Calorintoleranz) s. S. 32.) Dort ist auch der Einfluß
 der Nahrungsmengen und der einzelnen Nahrungsbestandteile auf die Keton
 körperausscheidung abgehandelt.)

Durst vermehrte Wasseraufnahme und Polyurie sind die Kennzeichen der
 diabetischen Störung die dem Kranken selbst frühestens zum Bewußtsein
 kommen. Die tägliche Harnmenge kann in schweren Zuständen 10—20 l be
 tragen. 5—6 l werden auch bei leichten Diabetikern bei voller Kost beobachtet.

Der Wasserha
 lte beim Dia
 betes

nehmen, daß eine dauernde Unterernährung eine durch die Krankheit selbst bedingte Stoffwechselsteigerung ist. Wenn auch ein Grundumsatz vorliegt, so wurde, so wie es gerade bei Diabetes der Fall ist, sie wirklich durch die Autoren beim schweren Diabetes eine größere Sauerstoffzehrung fanden als bei der gleichgewichtigen normalen Versuchsperson, so ist doch zu bedenken, daß die größere Sauerstoffzehrung durch Umwandlung sauerstoffarmer Verbindungen in sauerstoffreiche (Fettsäuren in β Oxybuttersäure, Eiweiß in Kohlenhydrat) hervorgerufen ist. Es ist daher wohl begreiflich, daß manche Untersucher bei reichlich ernährten Diabetikern hohe Sauerstoffzehrung fanden, es scheint aber fraglich, ob man die erhöhte Sauerstoffzehrung im Sinne einer Steigerung der Oxydationsvorgänge verwerten darf.

Sicherlich wird es Diabeteskranke geben, bei denen eine gleichzeitig vorbandene thyreogene Störung den Umsatz steigert, es widerspricht aber durchaus unseren bisherigen Kenntnissen endokriner Korrelation, wenn v. Noorden³¹⁷ auf Grund der Eppingerschen Untersuchungen³⁶³ annimmt, daß durch Minderung der pankreatischen Funktion beim Diabeteskranken an und für sich eine Überwertigkeit der Stoffwechselsteigerung als durch einen bedingt ansehen möchte.

Überblickt man die Befunde, so gehen alle Untersucher darin einig, daß bei leichten und mittelschweren Diabeteskranken eine Erhöhung des Grundumsatzes nicht vorliegt, bei schweren Diabeteskranken wurden Steigerungen, die über die Fehlergrenzen hinausgehen, beobachtet, während andere Untersucher normalen und sogar unterwertigen Grundumsatz fanden. Bei Würdigung der einzelnen Versuche mochten wir aber doch den Untersuchern (Allen und Du Bois^{361, 362}, Falta³⁶⁰, Wilder, Boothby und Beeler³⁶⁴) die aus ihren Untersuchungen mit einwandfreier Berechnung keine Erhöhung des Grundumsatzes auch beim schweren Diabetiker fanden, beistimmen.

Aus der Tatsache, daß die Gesamtumsätze bei dem Diabetiker nicht erhöht sind, kann schon der Wahrscheinlichkeitsschluß abgeleitet werden, daß auch die Eiweißzersetzung soweit sie nicht durch Übergang von Eiweiß in Zucker oder durch Unterernährung bedingt ist, keine Steigerung erfährt. Die älteren Angaben, welche von einer Azoturie sprechen, sind darauf zurückzuführen, daß in früheren Zeiten den Diabetikern ein Übermaß von Eiweiß gereicht wurde, was eine Steigerung der Stickstoffausscheidung bedingte. Es ist bei diesen Beobachtungen Azoturie als lediglich alimentär bedingt ansehen kann.

Steigerung des N-Umsatzes in experimentellen Arbeiten

der N-Ausscheidung im schwersten Koma (R. H. Gejelin und E. F. Du Bois³⁶⁵) in diesem Sinne deuten konnte, obgleich ausgezeichnete Untersucher, wie Magnus Levy, angeben, daß bei ihren Komakranken eine derartige N-Mehrausscheidung nicht in Erscheinung trat. Dieser Widerspruch dürfte jedenfalls einen immerhin möglichen toxischen Eiweißzerfall bei der komatösen Vergiftung als nicht durchaus regelmäßige Erscheinung gelten lassen. Auf einen gesteigerten Zellerfall weisen allerdings zwei Beobachtungen hin, von denen die eine Beobachtung der von v. Noorden³⁶⁶ zuerst angegebene und von Fr. Müller³⁶⁷ bestätigte erhöhte endogene Harnsäurewert ist, die andere, vielleicht noch ein

Einfluß von Eiweiß und Fett auf den Gesamtumsatz

zu merkwürdigen Gewichtsschwankungen, die sich zunächst in einer Abnahme von 1—2 kg äußert, bis es zu einem stationären Zustand von richtiger Wasseransammlung in den Gewebsräumen, zu Ödemen, kommt. Die Tendenz zur Wasserretention findet man gerade bei stark abgemagerten Diabetikern. Es

gewisse Hinweise gegeben. Seit Widal und gleichzeitig H. Strauß auf die

Gewebe liegen, verursacht zu sein. Freilich kann es auch unter diesen Umständen nur zu einer Wasserretention kommen, wenn gleichzeitig reichlich Kochsalz vorhanden ist. Zuerst soll beim Diabetiker eine trockene Retention von Kochsalz statthaben. Das Kochsalz soll nach R. Meyer, B. Fisch und F. Günther²⁷² durch die molekular gelöste Glucose in den Säften aus dem gelösten Zustand verdrängt und durch die trockene Retention des Kochsalzes die Vorbeileitung für das Ödem geschaffen werden. Eine trockene Retention hatte nach diesen Autoren eine Hypochlorämie zur Folge. Wir konnten aber, entgegen dieser Auffassung, bei oedematösen Diabetikern fast immer Hyperchlorämie, manchmal normalen Kochsalzgehalt, aber nie verminderten Kochsalzgehalt des Blutes feststellen. Diese Beobachtung widerspricht einer trockenen Kochsalzretention. Zum Zustandekommen des Ödems muß außer dem Vorhandensein von Kochsalz noch ein zweiter Faktor hinzukommen, der nicht, wie beim nephritischen Ödem,

W. B²⁷³, in der Niere, als diesen Faktor, der die verschiedenen klinischen Beobachtungen²⁷⁴ sah

viele Untersucher beim Diabetiker nach Hafer- und Kohlenhydrattagen

wenn

h. beim

nicht

Man möchte

e. als doch das

Falta²⁷⁵ wies

im Kochsalz

für die Ödem-Entstehung beim Diabetiker verantwortlich zu machen sei, indem er zeigte, daß auch bei kochsalzfreier Nahrung

Natrium bicarbonicum gereicht wird. I.

schwinden die meisten diabetischen Ö.

anstatt Natrium bicarbonicum, so er

Wir konnten diese Beobachtung noch dahin ergänzen, daß wir Diabetikern bei

sich in dem hohen spezifischen Gewicht ausdrückt. Der Tagharn ist in der Regel als der Nachtharn reichlicher und hiesiger als der Nachtharn, was auf eine Verschiebung ihres Zuckergehalts hinweist.

genau auf eine Verschleppung der diabetischen Störung hindeuten und hinsichtlich der Entzuckerung ungünstig zu beurteilen sind. Verschleppte Fälle sind aber durch die Aufklärung des Publikums über die Symptome des Diabetes seltener geworden, so daß die Noordensche Angabe, die er aus seinem einzigartigen Material schöpfen konnte, von anderen Seiten nicht gewürdigt werden konnte.

Nach einer geregelten Kost schwinden Durst und Polyurie in der Regel sehr rasch. Durch nichts kann dem Patienten die Notwendigkeit der diätetischen Behandlung deutlicher vor Augen geführt werden, als gerade durch das Zurückgehen des Durstes und seiner Folgeerscheinungen. Das zeitliche Zusammenreffen der Aufdeckung des Diabetes mit dem Eintreten der Polyurie macht es bei den meisten Kranken wahrscheinlich, daß Polyurie und Glucosurie zusammengehören. Wir wissen aber aus den Erfahrungen beim experimentellen Pankreasdiabetes, daß Hunde, die, infolge von Pankreasresten, nur gering oder gar nicht

zeigen
bei den

dauert. Wahrscheinlich sind das Kranke, bei denen eine große Vasomotorik besteht und bei denen die Diurese als vasomotorische Übererregbarkeit, trotz der Entzuckerung, bestehen bleibt. Andererseits beobachtet man beim Altersdiabetes Kranke, bei denen eine nicht unerhebliche Zuckerausscheidung besteht, ohne daß es zu einer vermehrten Wasserausscheidung kommt.

Peter Frank hat diese Krankheitszustände der Zuckerharnruhr ohne Polyurie bereits im Anfang des vorigen Jahrhunderts beobachtet und sie mit dem Namen „Diabetes decipiens“ belegt. Besonders bei älteren Personen mit leichter Sklerose der Nierengefäße sind hohe Zuckerausscheidungen ohne gleichzeitige Vermehrung der Wasserausscheidung nichts Seltenes, dabei besteht hoher Blutzucker.

Konzentration des Harnzuckers, ein Trick, der in manchen Badeorten benutzt wird, um dem Kranken, der nur auf den Prozentgehalt des Urins und nicht auf die absolute Zuckermenge des Urins geistig eingestellt ist, eine Besserung seines Zustandes vorzutauschen.

Wassereinfuhr und Wasserabgabe halten sich beim schweren Diabetes nicht immer das Gleichgewicht. Obgleich durch die Notwendigkeit, den sich in den Geweben anhaufenden Zucker aus dem Körper zu entfernen, eine verstärkte Wasserausfuhr durch die Nieren eintritt, die eine geringere Abdunstung von der Körperoberfläche zur Folge hat, kommt es trotzdem bei manchen schwer Erkrankten zur Wasserretention in den Geweben. Die diabetischen Individuen haben in der Regel aus diesem Grunde eine trockene Haut. Schwitzen fällt

zeitig Erscheinungen von seiten der Haut, Furunculose, intertriginöses Ekzem, Schmerzen in der Muskulatur, die meistens neuritischer Art sind, Störungen

Glucosurien nicht als eine diabetische Störung zu bewerten. Je mehr man aber Gelegenheit hat, diese Kranken in späteren Lebensabschnitten wieder zu sehen, sieht man fast immer eine dauernde diabetische Störung sich entwickeln. Ausgenommen sind nur vereinzelte Fälle, die durch ihren niederen Blutzucker (auch nach Belastung) erweisen, daß die Störung nicht insularer Natur ist. Besonders bei Patienten aus Diabetikerfamilien, die aus Fürsorge sich noch

zum mindesten zeitlich stark verschoben. Über die Zuckerbelastung mit gleichzeitigem Verfolgen der Blutzuckerkurve aus diagnostischen Gründen bei

Über allen Patienten diabetischer Familien sehen. Sehr oft ist eine

geschichte kennt und hier rechtzeitig schwerwiegende Fehler der Diätetik vermeidet.

Man hat früher einen mageren und einen fetten Diabetiker unterschieden, wobei der magere immer als der gefährdere galt. Dieses ist in den meisten Fällen richtig. Der magere Diabetiker — das sehen wir hauptsächlich bei Jugendlichen — hat seinen Diabetes durch eine ererbte Minderwertigkeit des insulinären Organes, während der fette Diabetiker recht oft die Funktionschwäche seines

gesehen haben (S. 331) das insulinäre Organ dadurch, daß beim Abbrennen großer Fett- und Eiweißmengen gleichzeitig Leberglycogen beansprucht wird. Bei dauernder Vollerei kann auf diese Weise eine Schwächung der Funktionsbreite des insulinären Organes und dadurch ein Diabetes hervorgerufen werden. Der Zusammenhang von Fettsucht und Diabetes dürfte durch diese Überlegungen

kochsalzfreier Kost eine Zulage von 10–15 g Calciumchlorid gaben und keine Wasserretention auftreten sahen, während bei den gleichen Kranken, die gleiche Menge Kochsalz oder ein Gemisch von Kochsalz mit Natrium bicarbonicum Odeme erzeugte. Wir mochten daher Falta beistimmen, daß das Kation Na^+ , gleichgültig, mit welchem Anion es zu einem Salz zusammentritt, die hydropigene Wirkung verursacht. Ungelöst bleibt trotzdem der Mechanismus der Erscheinung des Anions Na^+ bei dem Coexistenz der Wasserretention. Es erscheint die Relation zwischen der Wasserretention und auch bei schwerer diabetischer Störung eintritt, bei einem Vorherrschen von Na^+ Ionen, gleichviel an welches Anion sie gebunden sind, eine Ödembereitschaft des Gewebes auslost.

Für die Beurteilung der Kranken ist das Auftreten von Ödemen kein schlimmes Zeichen, da die Ödeme sofort nach Kochsalz oder Natriumbicarbonicum Entzug verschwinden. Es ist merkwürdig, wie rasch gerade das diabetische Odem nach Kochsalzentzug ausgeschwemmt wird. Für die Praxis ist es jedoch wichtig, zu wissen, daß man bei einseitiger Ernährung, bei Hafer- und anderen Kohlenhydrattagen, die Kochsalzzufuhr auf ein Minimum herabdrücken muß, um nicht eine Wasserretention zu verursachen. Hafer oder Mehlfürchte an sich ohne Kochsalz machen keine Ödeme.

Es wird angenommen, daß eine gewisse Parallele zwischen dem diabetischen Ödem und der Wasserretention nach Kohlenhydratfütterung bei Säuglingen

Regulation des Wasserhaushaltes eine bisher unterschätzte Bedeutung. Auch die Wasserretention nach Insulinbehandlung dürfte viel eher im Hinblick auf die regulatorischen Vorgänge in der Leber zu erklären sein, als daß man sie mit der Wasserretention und Odementstehung beim schweren Diabeteskranken gleichnähig zu deuten versucht.

Die Beeinflussung des diabetischen Ödems durch Diuretica, sowohl der Methylxanthin-Gruppe wie auch durch Quecksilberverbindungen, ist durchaus möglich. Es dürfte sich aber erübrigen, eine medikamentöse Diurese anzuwenden, da einfache Kochsalzbeschränkung der Nahrung eine prompte Ausscheidung der retinierten Flüssigkeit zur Folge hat.

Obgleich gewisse Kennzeichen sich bei sehr vielen Diabeteskranken immer wieder feststellen lassen, so ist das Bild der diabetischen Erkrankung ein so vielseitiges und ein durch die mannigfachen Komplikationen verwirrtes, daß jeder Kranke wieder ein individuell eigenes Krankheitsbild erstehen läßt.

Der Beginn der Erkrankung ist in der Regel nicht festzustellen. Bei den meisten Kranken geschieht die Entdeckung durch eine zufällige Harnuntersuchung durch einen aufmerksamen Zahnarzt oder durch Hauterscheinungen, die in fachärztliche Behandlung kommen. Das Einsetzen der diabetischen Störung in akuter Weise mit Abmagerung und schweren Allgemeinsymptomen

und des Rachens, plötzlich einsetzender übermäßiger Durst, Appetitlosigkeit, bne, Allgemeinerscheinungen, hervorstechendsten Zeichen
br langsam und nicht gleich

Lauf des Diabetes mellitus
gna und Be
ertung trans
rischer Glucose
urien

zeitig Erscheinungen von seiten der Haut Furunculose intertriginöses Ekzem
Schmerzen in der Muskulatur die meistens neuritischer Art sind Störungen

spanne früher als die ersten Symptome einsetzt Sehr oft sieht man bei Kranken

(auch nach Belastung) erweisen daß die Störung nicht insularer Natur ist
Besonders bei Patienten aus Diabetikerfamilien die aus Fursorge sich noch
im vollständig symptomlosen Zustand öfters den Harn untersuchen lassen finden
wir derartige transitorische Glucosurien Bei diesen Kranken weist die Familien-
anamnese darauf hin daß die Glucosuria ex amylo oder e saccharo vorüber-
gehender Art nichts anderes ist als eine zeitweise Funktionschwäche des insularen
Organes Aus diesem Grunde sollte man auch ganz allgemein vorübergehende Glucos

gleichzeitigem Verfolgen der Blutzuckerkurve aus diagnostischen Gründen bei
r dia
über
erwor

zu u d so u it beob tigt man bei Infektionskrankheiten mit hohem
Fieber allen Patienten diabetischer Familien scheinbar Sehr oft ist eine

Man hat früher einen mageren und einen fetten Diabetiker unterschieden Konstitutionel
wobei der magere immer als der gefährdetere galt Dieses ist in den meisten Fällen Typen
richtig Der magere Diabetiker — dies sehen wir hauptsächlich bei Jugend-
lichen — hat seinen Diabetes durch eine erbte Minderwertigkeit des insularen
Organes während der fette Diabetiker recht oft die Funktionschwäche eines
insularen Organes durch übermäßige Nahrungszufuhr selbst verschuldet

des insularen Organes und durch ein Diabetes hervorgerufen werden Der
Zusammenhang von Fettsucht und Diabetes dürfte durch diese Überlegungen

kochsalzfreier Kost eine Zulage von 10—15 g Calciumchlorid gaben und kein Wasserretention auftreten sahen, während bei den gleichen Kranken, die gleiche Menge Kochsalz oder ein Gemisch von Kochsalz mit Natrium bicarbonicum Odeme erzeugte. Wir mochten daher Falta heistimmen, daß das Kation Na^+ gleichgültig mit welchem Anion es zu einem Salz zusammentritt, die hydropigene Wirkung verursacht. Ungeklärt bleibt trotzdem der Mechanismus der Erscheinung, da das Anion Na^+ beim Gesunden diese Wirkung nicht auslöst. Es erscheint durchaus möglich, daß die Verschiebung im Mineralmilieu, welche in der Relation der Kationen in den Gewebsflüssigkeiten bei einseitiger Ernährung und auch bei schwerer diabetischer Störung eintritt, bei einem Vorherrschen von Na^+ Ionen, gleichviel an welches Anion sie gebunden sind, eine Ödemereitschaft des Gewebes auslöst.

Für die Beurteilung der Kranken ist das Auftreten von Odemen kein schlimmes Zeichen, da die Ödeme sofort nach Kochsalz oder Natriumbicarbonicum Entzug verschwinden. Es ist merkwürdig, wie rasch gerade das diabetische Ödem nach Kochsalzentzug ausgeschwemmt wird. Für die Praxis ist es jedoch wichtig, zu wissen, daß man bei einseitiger Ernährung, bei Hafer und anderen Kohlenhydrattagen, die Kochsalzzufuhr auf ein Minimum herabdrücken muß, um nicht eine Wasserretention zu verursachen. Hafer oder Mehlf Früchte an sich ohne Kochsalz machen keine Ödeme.

Öder
beste

der Wasserretention und Odementstehung beim schweren Diabetes mellitus gleichsinnig zu deuten versucht.

Die Beeinflussung des diabetischen Ödems durch Diuretica, sowohl der
durchaus
wenden
scheidung

der retinierten Flüssigkeit zur Folge hat.

Verlauf des Dia-
betes mellitus
Beginn und Be-
wertung transi-
torischer Glucos-
urien

Obgleich gewisse Kennzeichen sich bei sehr vielen Diabeteskranken immer wieder feststellen lassen, so ist das Bild der diabetischen Erkrankung ein so vielseitiges und jeder Kranke w

Der Beginn

meisten Kranke

sichung durch

die in fachärztliche Behandlung kommen. Das Einsetzen der diabetischen Störung in akuter Weise mit Abmagerung und schweren Allgemeinsymptomen

starkste
wie dauer
Meistens

ne, Allgemeinerscheinungen,
hervorstechendsten Zeichen
langsam und nicht gleich

Diabetikern, je nach der Stoffwechsellaage, Kohlenhydrate mit Insulin geben. Die Übergänge von der mittelschweren zur schwer diabetischen Störung sind fließend.

halbwegs arbeitsfähig zu erhalten. Man verordnete, wie eben besprochen, eine „Schaufelkost“ und suchte bei den ganz schweren Kranken durch zwischen geschaltete, vollständige Hungertage die Stoffwechsellaage zu bessern. Man mußte die Nahrungszufuhr calorisch unterwertig halten, um die Ketonkörperbildung zu meistern. Für diese Kranken ist die Entdeckung des Insulins ein Segen, denn nur durch dauernde Insulingaben vermögen wir den schweren

Coma
diabeticum

mit Kreislaufinsuffizienz,

2 das typische, dyspnoische Coma diabeticum und

3 das atypische Koma des Diabetischen.

Für die erste Form, den komatösen Kollaps, gibt Naunyn¹²³ eine außerordentlich charakteristische Krankengeschichte.

Kreislauf
schwäche beim
Coma
diabeticum
Diabetischer
Kollaps

„38jährige, in besten Verhältnissen bequem lebende Dame, aus nervös veranlagter Familie stammend und selbst an mancherlei Launen und Vorurteilen leidend. Seit 20 Jahren verheiratet, acht Entbindungen blühend und von tadelloser Gesundheit, keine Organ-

Diese Krankengeschichte konnte ich durch weitere ergänzen, von denen eine besonders eindrucksvoll ist.

verständlich sein. Es wäre aber sicherlich unrichtig, die diabetische Erkrankung bei jedem fetten Individuum auf diese Weise zu erklären. Sicher gibt es eine große Zahl von Fettleibern, bei denen in gleicher Weise das in der Erklärung ihrer diabetischen Erkrankung heranzuziehen ist. Im allgemeinen aber glaube ich, daß die günstigere Beurteilung eines fettleibigen Diabetikers durch die verschiedenen Art der Entstehung der diabetischen Störung verständlich ist. Man muß sich hüten aus derartigen für manche Fälle zutreffenden Beobachtungen von H. Elias und G. Singer¹⁴, E. P. Joslin¹⁵, nicht mit Sicherheit oder Frauen günstiger zu beurteilen. Inwieweit die diabetische Störung bei Männer erscheint durchaus nicht begründet. Vielleicht hat J. Noorden¹⁷ recht, wenn er glaubt, daß Frauen, die im Haushalt tätig sind, nicht so sehr auf sich achten als Männer, die eine bestimmte Kost um die sie sich nicht zu kümmern brauchen vorgegesetzt bekommen.

Die alte Beurteilung der Diabeteskranken als leichte mittelschwere und schwere Fälle ist meines Erachtens nach durchaus gerechtfertigt. Sie entspricht der auf S. 323 geforderten Standardisierung der Stoffwechsellage jedes Diabeteskranken (s. dort über das Vorgehen zur Ermittlung der Stoffwechsellage).

Als leichte Diabetiker bezeichnet man diejenigen Kranken, die auf eine normale Zuckerkonzentration im Harn den Zucker verlieren und im Blute eine dringende der Überwachung durch den Arzt. Gerade diese Kranken bedürften hydratheschränkung das Fortschreiten des Leidens zu meistern. Bei diesen Kranken ist eher eine zu strenge Vorschrift als ein nachlässiges Gehenlassen mit dem Tröste, daß es nur Spuren von Zucker sind, die im Harn erscheinen. Angebracht ist es, wenn aus dem Harnzucker laßt sich die Berechnung ableiten, bei den leichten Fällen eine günstige Prognose zu stellen. Es ist Pflicht jedes gewissenhaften Arztes gerade die leichten Diabeteskranken auf die Wichtigkeit der Einhaltung einer geregelten Kost hinzuweisen. Die Neigung mancher Patienten, das Jahr über wilde Kost zu essen und lediglich 14 Tage bis 3 Wochen durch Auflagerung über den Wert der Diätetik für ihr Leben etwas zu tun, muß man die Zugelassen bekämpft werden. Besonders bei jugendlichen Patienten soll später noch gehandelt werden. Über den sog. Diabetes innocens Jugendlicher führen den leichten Diabetes nicht ernst zu nehmen. Durch regelmäßige Kontrolle sei es durch Belastungsproben oder Blutzuckerbestimmungen muß man sich über den Stand der Erkrankung und über den Erfolg der diätetischen Vorordnungen orientieren. Es möge schon hier gesagt sein, daß die Inulinbehandlung bei den leichten Diabeteskranken nicht nur aus didaktischen sondern auch aus anatomischen Gründen nicht indiziert ist. Eine dauernde Schonung des Inselorganes durch Kohlenhydratbeschränkung erscheint beim leichten Diabetiker wertvoller als die Gewährung von Kohlenhydraten mit Insulin.

Als mittelschwere Form der diabetischen Störung bezeichnet man das Stadium der Erkrankung, in welchem der Patient bei vollständigem Kohlenhydratentzug zwar zuckerfrei wird, aber gleichzeitig die Ausscheidung von Ketonskörpern in starker Weise einsetzt. In diesem Zustande sind die Kranken nur bei starker Einschränkung der Gesamtnahrung und gleichzeitiger Eiweißbeschränkung zuckerfrei zu bekommen. Will man hier die Behandlung rein diätetisch durch

die aus dem Koma durch Insulin gerettet werden, mehrere Tage, nachdem bereits die Zucker- und Ketonkörperausscheidung geschwunden sind, noch anhält.

Zweifelloso kommt beim schweren Diabetiker eine Insuffizienz des Kreislaufs vor, ohne daß sich die Symptome des klassischen Komats, Dyspnoe und Benommenheit, einstellen. Diese Form des diabetischen Kollapses, wie ihn Naunyn im Anschluß an Frerichs bezeichnet, sind aber außerordentlich selten, während die Kreislaufinsuffizienz als Teilerscheinung des klassischen dyspnoischen Komats sehr häufig und immer als tödlich anzusehen ist.

Das typische
dyspnoische
Coma diab-
eticum

Nichts verrät, daß die Luft auf dem Wege zu oder aus den Lungen auch nur das geringste Hindernis zu überwinden habe — der Thorax erweitert sich nach allen Richtungen den vollkommenen Inspirationen folgen ebenso vollkommene Expirationen, es fehlt jede Blutstauung in den Halsvenen, jede Cyanoose. Diese große Atmung war ferner in der Regel zugleich beschleunigt. Der Kontrast der allgemeinen Schwäche mit der Stärke der respiratorischen

Beziehungen zur Ketonurie wiesen als erste Petters³³⁸ und Kaulich³³⁹ hin. Im Anschluß an die Naunynsche Schule wurde das Koma auf eine Acidose des Organismus zurückgeführt (s. S. 318).

Heute wissen wir, daß das Koma nicht durch eine Sauerung des Blutes verursacht ist, sondern daß wahrscheinlich der primäre Anstoß zur Auslösung des Komats durch einen plötzlichen oder allmählichen Zusammenbruch der

leitsymptome, Acetonid die Folge, nicht die

kann bei geringer wie bei starker Zuckerausscheidung erfolgen. Es ist merkwürdig, daß die komaösen

und der enormen Steigerung der Ketonkörperbildung gefolgt sein (* Kurve Abb. 76).

Im Gegensatz zum plötzlichen Koma sehen wir bei schweren Diabeteskranken die Stoffwechsellaage sich allmählich verschlechtern, so daß, trotz ärztlicher Überwachung, der Patient in das Koma hineinkommt. Der Ausbruch der

dann die tiefe Atmung ein. Es kann bei diesen Anfangssymptomen bleiben, wenn der Arzt die Situation erkennt und sofort mit großen Insulindosen ein schreitet (s. Therapie des Komats, S. 427). Geschieht dies nicht, so geht die tiefe, große Atmung weiter, und es tritt unter anfänglichen Aufregungszuständen Benommenheit ein. Der Kranke liegt dann im Zustande der komaösen Benommenheit ruhig da, meist mit geschlossenen Augen und weit offenem Mund.

Tabelle (nach Lauter und Baumann⁷⁹) E F 40 Jahre 59,4 kg 171 cm

Datum	Zeit	Min Vol in l	Schlag Vol in ccm	Puls	Blutdruck in mm Hg	Arterio-venöse Sauerstoffdifferenz %	O ₂ pro Min in ccm	CO ₂ pro Min in ccm	Respir Quotient	Atom Vol pro Min	Atomkoeffizient pro Atmung	Gesamt action pro Tag in g	Harn Zucker pro Tag in g	Bemerkungen
A Ersto Versuchsreihe														
25 IX 1926	11 ⁰⁰	3,32	37,5	88,5	110/70	5,71	190	157	0,82	7,1	0,508	18,6	36,0	Prakomatos Große Atmung Pat reagiert kaum auf Anruf
12 XI	17 ⁰⁰	7,09	104	76,5	130/80	—	—	—	—	5,8	0,445	—	3,5	Nachdem Pat seit mehreren Wochen auf Diät eingestellt ist
15 III 1927	10 ⁰⁰	7,78	105	74	145/110	3,19	247	180	0,73	7,0	0,500	0,08	66,5	Ah heute kein Insulin mehr
16 III	9 ⁰⁰	8,32	102	81	—	3,43	286	184	0,64	7,5	0,624	20,6	48	Pat klagt über Kopfschmerzen
17 III	7 ⁰⁰	6,09	75,8	92	—	3,22	225	187	0,83	12,5	0,805	—	—	Pat ist somnolent, erbricht und läßt unter sich, Puls noch kraftig
17 III	7 ⁴⁵	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	100 Einheiten Insulin intravenös, 100 Einheiten subcutan Trinken von Himbeersaft
17 III	10 ¹⁵	4,15	37,4	111	—	7,68	318	—	—	9,0	0,600	—	—	Status idem, Puls aber sehr schlecht
17 III	12 ⁰⁰	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	50 Einheiten Insulin subcutan
17 III	16 ⁰⁰	5,72	59,5	96	—	5,02	289	170	0,59	7,3	0,540	—	—	Kein Erbrechen mehr, starke Kopfschmerzen, nicht mehr somnolent
18 III	9 ⁰⁰	7,34	73,4	100	—	2,85	210	150	0,71	6,8	0,485	16,06	20,0	Pat bekam 3 x 15 Einheiten Insulin, nicht geschlafen wegen starker Kopf schmerzen
19 III	9 ³⁰	6,5	78,5	83	—	—	28	—	0,65	5,8	0,430	Spuren	25,1	Pat bekam 2 x 25 Einheiten Insulin
19 III	10 ³⁰	6,68	77,6	88	—	—	—	0,64	—	6,2	0,475	—	—	—

Diabetes mellitus

Es nimmt nicht wunder, daß eine Anomalie des Kohlenhydratstoffwechsels sich nicht nur in einem Organ, das für die Entstehung dieser Störung verantwortlich ist, sondern dem Gesamtorganismus in tieferen Stadien der Krankheit ausbreitet. Wir werden wohl nicht fehlgehen, während die ganze allgemeine Ursache der fehlerhaften Zusammenziehung der Säfte beim Diabetes mellitus als Ursache der Symptomenkomplikationen beim Diabetes mellitus angesehen wird. Wir werden wohl nicht fehlgehen, während die obigen Zwischenprodukte der Traubenzucker in den Säften oder das Auftreten anderer benötigten alle Organe Zucker zu ihrem Stoffwechsel bedingen. Zweifellos, daß der Zuckerstoffwechsel in den verschiedenen Organen annehmen nach den Weisen abläuft. Als extremes Beispiel sehen wir den Zuckerabbau in der Leber und den Zuckeraustritt in der Niere. Einzelne Organe vermögen scheinbar trotz des überreichen Angebotes an Zucker das Kohlenhydrat nur ungenügend zu verbrennen. Andererseits scheint nur ungenügend abzuführender Zucker herzuführen. Andererseits scheint nur ungenügend abzuführender Zucker herzuführen. Andererseits scheint nur ungenügend abzuführender Zucker herzuführen.

Die Störung ausgelöst oder verstärkt werden. Die Organstörungen sind mannigfaltig, sie können durch Symptome bei der diabetischen Erkrankung zeigt. Wir sehen das meistens parallel mit der Polyurie und münkt stärker Juckreiz auftritt. Meistens geht nach und dadurch ein mehr oder minder starker Juckreiz auftritt. Meistens geht nach diabetischer Futzuckerung der Zuckeranreicherung aus. Trocknenheit der Haut Juckreiz häufiger als bei jüngeren bei Frauen stärker als bei Männern. Charakteristisch ist der Pruritus an den Genitalien. Besonders Frauen klagen über fürchterlichen Juckreiz an den Genitalien. Besonders Frauen klagen über diabetischen Juckreiz oft fruhzeitig führt eine Klage die zur Entdeckung der dieser Juckreiz oft durch Bluthern von Fadenpuppen, weist darauf hin dass zuckerhaltigen Harn oder der zuckerhaltigen Schweißflüssigkeit einen ausgezeichneten Nahrungsfinden.

Ich habe wiederholt gesehen daß bei Pruritus vulvae bei Kranken schwand der Juckreiz durch kleine Gaben von Insulin.

Ich habe wiederholt gesehen daß bei Pruritus vulvae keine Zuckerausscheidung bestand, daß aber der Blutzucker leicht erhöht war. Auch bei diesen Kranken schwand der Insulin durch eine Diabetische oder noch besser durch keine Gaben von Insulin mit entsprechendem Kohlenhydrat. Auch bei Mannern kommt das Hautjucken am Genitale vor und gibt oft Anlaß zu einer Prädisposition symptomatisch kann man Anthesonal oder Borvareumseife verwenden. Lichth (7) empfiehlt eine bismutemiloxist oder Borsäuremischung verwendet Glycerin Spirit di ana 50 Amyl Zucroxydum 250 Aqua dest ad 1500 m vitro collo amplo. Die beste Therapie ist Entzuckerung mit oder ohne Insulin. Meistens gleichzeitig mit dem Hautjucken stellt sich eine Dermatitis ein. Psoriasis gleichzeitig mit dem Hautjucken stellt sich eine Dermatitis ein. graduell verschieden. Diese Hautkrankheiten sind nicht prinzipiell sondern nur gesetzlich Widerstandsfähigkeit der diabetesischen Haut gegen Infektionserreger, die meist mit dem kratzenden der diabetesischen Haut gegen Infektionserreger, Haut nimmt oft bei Phlyctes einen phlegmonösen Charakter an. Eine nicht ganz stark subcutane Injektion eines Strophantimonpräparates statt in die Vene unter die Haut gekommen ist kann der Ausgangspunkt einer schweren Phlegmono-

Tubenschneer Lehrbuch

23

einer Pustel. Bei näherem Zusehen sieht man aber, daß die gelbliche Bekronung des Knotens kein Bläschen ist sondern ein gelbliches Höckerchen das keine thomknotens ist durch
 rn und durch die diese
 22) bedingt. Bei diesen
 von Cholesterin und

es müssen hier eben noch besondere Momente zur Entstehung mitspielen. Die Erkrankung ist außerordentlich selten. Im Gegensatz zu dem häufigen Xanthelasma



linke Hand normal

rechte Hand Xanthoma diabetica
Abb. 24

kann das diabetische Xanthoma wieder vollständig verschwinden. In neuerer Zeit sind einzelne Fälle von Hypercholesterinämie und richtiger Xanthombildung ohne Diabetes beschrieben worden (Lit. s. F. Rosenthal und R. Braunnisch²²²).

Als Xanthosis diabetica beschrieb v. Noorden²²³ erstmals im Jahre 1894 eine gelblich-weiße Färbung der Haut an der Hand und Fußinnenfläche. Wir sahen diese Färbung häufig dann auftreten, wenn man ziemlich rasch einen Diabetiker auf kohlenhydratfreie Fettkost setzt. Die gelbe Färbung hat nichts mit

werden. Besonders gefürchtet ist der Karbunkel. Diabetische Karbunkel hat man früher breit excidiert und bei vielen war die Incision das auslösende Moment für das Koma, das nach dem operativen Eingriff einsetzte. Heute muß man als erste Regel aufstellen, daß jede eitrige Hautentzündung beim Diabetes ob die Stoffwechsellage nun eine leichte oder eine schwere ist, mit Insulin behandelt werden muß. Nur dadurch entriimt man der oft nicht vorauszu sehenden Gefahr der plotzlichen Verschlimmerung der diabetischen Störung. Das Auftreten von eitrigen Hauterkrankungen geht nicht parallel der Schwere der diabetischen Störung. In der Behandlung des Karbunkels ist die Einnahme von Insulin in Verbindung mit der antiseptischen Behandlung der Wunde das Optimum der diabetischen Behandlung. Die Wundheilung ist bei der diabetischen Wundheilung mit der Einnahme von Insulin in Verbindung mit der antiseptischen Behandlung der Wunde das Optimum der diabetischen Behandlung. Die Wundheilung ist bei der diabetischen Wundheilung mit der Einnahme von Insulin in Verbindung mit der antiseptischen Behandlung der Wunde das Optimum der diabetischen Behandlung.

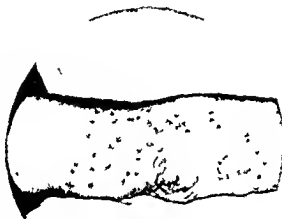


Abb. 1. Anthrax des Halses.
Aufgenommen von Prof. Dr. Mayr-Hauck-Klein.

mit Kohlenhydrat geben. Andererseits ist bei Furunculose und Pyodermie neben der spezifisch diabetischen Behandlung auch eine Lokalbehandlung zu empfehlen. Der Erfolg zeigt sich.

Das Ekzem besonders in den Hautfalten sei es intertriginos sei es unter der Achsel oder in der Analgegend ist bei den fettleibigen Diabetikern eine gelaufene Erscheinung. Trotz schneller Entzuckerung überdauert das Ekzem die Besserung der Stoffwechsellage und geht meistens sehr langsam zurück. Die lokale Behandlung des Ekzems ist erfolglos solange die Stoffwechsellage des Diabetikers unbefriedigend ist.

Eine seltene Hauterkrankung bei Diabetikern ist das Xanthoma diabeticum multiplex. Das diabetische Xanthoma ist zum Unterschied zum flachen Xanthelasma ein Knoten. Dieser Knoten macht zunächst den Eindruck

dyspepsien bei schweren Diabeteskranken sind außerordentlich unerwünscht. Therapeutisch haben sich in diesen Fällen Fasttage mit einigen Tropfen Opium ausgezeichnet bewährt. Geschichtlich ist es interessant, daß die Einführung der Fasttage in die Therapie des Diabetes mellitus darauf zurückzuführen ist, daß derartige Fasttage bei dyspeptischen Diabetikern auf die Zuckerausscheidung auch außerordentlich günstige Wirkung gehabt haben.

Leber
erkrankungen
und Diabetes

synthese Bilirubinbereitung, Cholesterinausscheidung hervorruft. Damit sei aber nicht gesagt, daß eine Fettleber, wie wir sie im Endzustand eines schwer

krankungen der abführenden Gallenwege mit und ohne Gallensteine, Zucker

neuester Zeit Joslin²⁴⁴ hingewiesen haben.

Die Beziehungen der Lebereirrhose zur Zuckerkrankheit scheinen ebenfalls nicht durch eine gestörte Organfunktion der Leber hervorgerufen zu sein. Die Lebereirrhose wird heute in den meisten Fällen als Folge einer exogenen oder endogenen Noxe angesehen. Die gleiche Noxe kann unter Umständen auch das Pankreas betreffen und in gleicher Weise wie in der Leber einen Parenchymschwund mit nachfolgender Cirrhose bewirken. Die auf solche Weise entstehenden Krankheitszustände von Lebereirrhose mit Pankreasirrhose werden wegen der dabei auftretenden eigentümlichen Hautverfärbung unter dem Namen „Bronze diabetes“ oder „Pigmentirrhose“ zusammengefaßt. Über die eigentümlichen Hautveränderungen siehe S. 336 u. 347. Mit der primären Inseldegeneration hat diese Krankheit etiologisch eigentlich nichts zu tun. Die Therapie weicht von der gewöhnlichen Diabetestherapie nicht ab.

Die Trockenheit im Munde häufig ein Frühsymptom der diabetischen Erkrankung führt auch in besonders hartnäckigen Fällen zu einer Pharyngo-Laryngitis sicca. Leichtenstern²⁴⁷ beschreibt diese Zustände ausführlich. Die Rachenschleimhaut zeigt ein ähnliches Aussehen wie die Zunge, rot und glatt wie rohes Fleisch. Der gleiche Autor beschreibt auch eine Larynxfurunculosis als Begleiterscheinung einer diabetischen Furunculose.

Respirations-
trakte und
Diabetes

Die tuberkulöse Erkrankung der Lunge ist eine häufige Komplikation der Tuberkulose

zahlreichen Patienten seiner Sprechstunde nur 3,5% bei den Krankenhaus-

werden. Inwieweit eigentümliche Blutaustritte oder trophische Störungen der Haut und der Haare mit dem Diabetes ursächlich zusammenhängen ist schwer zu entscheiden. Beobachtungen derartiger Erscheinungen beim Diabetiker sind gelegentlich gemacht worden.

Die braunlichgraue Farbe bei schweren Lebererkrankungen, die häufig mit Pankreaserkrankung verknüpft sind, führte zu der Bezeichnung Bronze diabetes oder Pigmenterkrankung. Die gleichzeitig bei diesen Kranken gefundene Hamochromatose weist darauf hin, daß dieses Pigment der Haut sich vom Blutfarbstoff herleiten dürfte. Mit der diabetischen Störung als solcher hat die braungraue Pigmentierung des Bronzediabetes nichts zu tun. Sie dürfte vielmehr als eine Folge der gleichzeitigen schweren Lebererkrankung aufzufassen sein.

Symptome von
Seite des Ver-
dauungstraktes

Die Zunge des Diabetikers ist in schweren Formen außerordentlich charakteristisch. Sie sieht aus wie ein Stück ungekochten Fleisches, die Zunge ist meist hochrot ohne Belag. Nicht bei allen Diabeteskranken findet man diese charakteristische Zunge.

Das frühe Ausfallen der Zähne hat den gewissenhaften Zahnarzt schon manchen Diabetes entdecken lassen. Die Atrophie des Alveolarkörpers beim Diabetiker muß nicht immer durch eine Alveolarpyorrhoe verursacht sein. Das Lockerwerden und Ausfallen der Zähne scheint sehr oft trophoneurotischen Ursprungs zu sein. Sehr oft werden nach Besserung der diabetischen Störung die gelockerten Zähne wieder fest. Die Alveolarpyorrhoe kompliziert bei den meisten Kranken die durch die diabetische Störung bewirkte Lockerung der Zähne. Es scheint die diabetische Parodontose sehr bald der Alveolarpyorrhoe den Boden zu bereiten. Vor der Zahnbehandlung ist unbedingt eine diätetische Behandlung und meist eine diätetische Entzuckerung nötig. Die geringste Ver-

nicht
1 ob
hat

Es gibt keine für den Diabetes charakteristischen Störungen des Magens und des Darmes. Man hat früher angenommen, daß durch das Vorliegen des Diabetikers eine Magenverengung entsteht. Die Röntgenuntersuchung lehrt aber

Alfß
be
ten
en
1 g

Nahrung²³⁸ machte auf präkomatöse Magenbeschwerden aufmerksam.

Auch die Darmverdauung zeigt beim Diabeteskranken keine für die Krankheit charakteristische Störung. Es sei denn, daß die diabetische Erkrankung durch eine tumoröse Erkrankung der Bauchspeicheldrüse hervorgerufen und dadurch auch die äußere Sekretion des Pankreas in Mitleidenschaft gezogen wird. In der Regel verläuft die excretorische Funktion des Pankreas beim Diabetes ungestört, so daß Fleisch und Fett in größerer Menge verdaut werden.

Durchfälle beim schweren Diabetes sind nicht allzu selten. Es scheinen infolge der allgemeinen Entkräftung bei schweren Diabeteskranken sich pathologische Gärungserreger im Darm anzusiedeln und zu schweren Gärungsdyspepsien Veranlassung zu geben.

Die ätiologischen Beziehungen der Durchfälle zum Koma scheinen nicht derartig zu sein, daß im Koma Durchfälle auftreten oder Durchfälle Vorboten des Komats sind. Es dürfte wahrscheinlicher sein, daß die nervöse Komponente insonderheit den Einfluß auf das autonome System, der durch derartige Gärungsdyspepsien erzeugt wird, auslösend auf das Koma wirken kann. Die Gärungs-

1 Die akute Form bei der sich das Gangran im Anschluß an eine entzündliche Lungenerkrankung entwickelt. Das Sputum zeigt bei diesen Formen keinen so ausgesprochenen Gestank wie bei anderer Gangran. Im Sputum selbst sind elastische Fasern nicht vorhanden, dafür aber alle möglichen Spaltpilze.

2 Die subakute chronische Form. Ein Diabetiker in gutem Zustand leidet an einem Bronchialkatarrh mit wenig Fieber. Das Sputum bekommt plötzlich üblen Geruch, wird leicht hamorrhagisch eitrig. Der allgemeine Zustand des Patienten nimmt rasch ab, obwohl die Glucosuria nicht wesentlich ansteigt.

Entzündung mit Gangran und Absceßbildung bei einem Diabetischen immer tödlich. Man kann unter Insulin die entzündliche Lungenerkrankung wenigstens insoweit gemeistert werden, daß das befallene entzündliche Gewebe nicht zum Zerfall und zur Gangran kommt.

Bei den älteren Autoren findet sich die Ansicht, daß die Diabetischen ^{Kreislauforgane und Diabetes} besonders zu Arteriosklerose disponiert waren und frühzeitig an Arteriosklerose erkrankten. Dieser Ansicht ist bereits Naunyn entgegengetreten, indem er sagte, daß bei Sektionen jugendlicher diabetischer Individuen sich keine Arteriosklerose findet. Andererseits aber kann man sagen, daß arteriosklerotische Individuen sehr häufig einen richtigen Diabetes mellitus bekommen, eine Erscheinung, die wir heute als eine arteriosklerotisch bedingte Minderfunktion des Pankreas erklären. Wir wissen viel zu wenig über den Mechanismus der

faßveränderung abgeben konnten, ist durchaus unbewiesen. Auch die Ansicht, daß der Cholesterinstoffwechsel als solcher Beziehungen zur Arteriosklerose habe, ist nicht genügend begründet. Es dürfte vielmehr wahrscheinlich sein, daß die Cholesterinablagerung in den Arterienwänden als eine Folge der primären Gefäßwandveränderung anzusehen ist, als daß sie die Ursache der Gefäßveränderung abgibt.

Zweifelloso sind sehr viele Diabetische vasomotorisch stigmatisierte Individuen, welche das gleichzeitige Auftreten von Hypertensionen verständlich erscheinen lassen. Hypertension ist aber nicht so sehr der Ausdruck einer Arteriosklerose als der Ausdruck einer funktionellen, erst sekundär anatomisch sich auswirkenden Gefäßveränderung. Die Beziehungen zwischen Hypertension und Diabetes betreffen die Gefäßmuskulatur, die eine funktionelle Gefäßveränderung auswirkt, das heißt eine Minderung der Gefäßweite.

aber die peripheren Capillaren, insbesondere die Capillaren der Nieren, so kann ein bereits manifeste Diabetes durch Sekretionsstörung der Nieren und auch der peripheren Capillaren zu einer Hyperglucämie ohne Diabetes führen. Dies kann sogar so weit gehen, daß ein bereits manifeste Diabetes sich nurmehr in einer Hyperglucämie und nicht in einer Glucosurie äußert.

Für den diabetischen Organismus, bei dem arteriosklerotische Veränderungen bestehen, ist es aber charakteristisch, daß die arteriosklerotischen Prozesse in ihren klinischen Symptomen und Beschwerden deutlicher hervortreten als

patienten 51% v Noorden weist darauf hin, daß die Tuberkulose bei den sudrussischen Juden viel häufiger den Diabetes kompliziert als bei der westlichen Bevölkerung. Von den neueren Statistiken ist noch die von E. P. Joslin³²⁵ anzuführen, der bei 887 Diabetikersektionen nur 6% Tuberkulosen fand. Zweifellos ist aus diesen Zahlen zu ersehen, daß das Hinzutreten einer Tuberkulose zur diabetischen Störung wohl durch die jetzt übliche Art der Behandlung im Sinken begriffen ist.

Ätiologisch hat Tuberkulose und Diabetes primär keine gemeinschaftliche Ursache, sekundär wohl die für alle Infekte geltende Disposition zur Infektion, die man in einem allgemein geschwachten Körper sieht. Tuberkulose erkranken kaum an einer diabetischen Störung.

Tritt zu einem Diabetes eine Lungentuberkulose, so beeinflussen sich beide Krankheiten in ungünstigem Sinne. Besonders gilt dies für die Tuberkulose, die in ihrem Verlauf wesentlich beschleunigt wird.

Ein besonders instruktiver Krankheitsverlauf sei hier erwähnt: 14-jähriger Junge, Mittelschüler, Zuckerkrankheit in der Familie. Zucker erstmals vor 3 Jahren nachgewiesen.

Von M. Rosenberg³²⁶ und E. Lundberg³²⁷ sind Beobachtungen mitgeteilt, daß bei fortschreitender Phthise die diabetische Störung zurückginge. Lundberg³²⁸ glaubt das Verschwinden der diabetischen Symptome in solchen Fällen auf die Wirksamkeit einer im tuberkulösen Gewebe entstehenden Substanz mit insulinähnlicher Wirkung zurückführen zu müssen. Es ist nicht von der Hand zu weisen,

ob c
bleib
das
erinn
ber

gem Sinne wie jede Infektionskrankheit beeinflusst. Jede mit Tuberkulose komplizierte diabetische Erkrankung soll mit Insulin behandelt werden, da beim Diabetiker nur mit Insulin ein der Calorienbedarf weit überschreitende Nahrungsmenge zugeführt werden kann.

Die akut entzündlichen Erkrankungen der Bronchien und der Alveolen als Komplikation beim Diabetes. Die entzündlichen Erkrankungen gewöhnlichen Ablauf der Abszeßbildung und vor allen Dingen Lungengangrän ist häufig der schleimige Ausgang einer einfachen Bronchopneumonie eines schwer Diabetischen. Naunyn³²⁹ unterscheidet zwei Formen der diabetischen Lungengangrän:

unge, die den komplizieren

Thrombose die Ursache abgeben. Zweifellos kann es reine Formen beider Typen geben, bei der Mehrzahl aber werden beide Komponenten arteriosklerotische Lumenveränderung und Gefäßkrampf als ursächliche Momente gemeinsam auftreten.

Wie bei allen zu Infektion neigenden Komplikationen des Diabetes ist

darauf abzielen, die betreffenden gangränösen Stellen trocken zu halten. Bestreuen mit desinfizierendem Puder, lockere sterile Verbände, genügen Salben und f... ten. Gleichzeitig hat eine mäßige... gelegenen Stellen in Form von G... von Gefäßweiternden Mitteln innerlich verabreicht, habe ich nie einen eindeutigen Erfolg gesehen.

Die Indikation zum chirurgischen Eingreifen stellt den Arzt vor folgenden schweren Entscheidungen. Als erste Regel möge gelten, die Geduld nicht zu verlieren und abzuwarten, bis die Gangrän vollständig demarkiert ist. Gelingt es nicht, die Demarkation mit Insulin zu erreichen, so haben wir bei diesen Patienten auch mit der Operation schlechte Erfahrungen gemacht. Man läßt sich durch die auch nach Wochen nicht erfolgte Demarkierung verleiten, hoch zu amputieren und erlebt dann meistens gerade bei diesen Kranken entweder schwere Allgemeininfektionen oder Fortschreiten der Gangrän am Amputationstumpf. Man kann wohl sagen, wo es nicht gelingt mit Insulin zu demarkieren, ist auch die Operation in den meisten Fällen tödlich. Die gleichzeitige Insulintherapie macht an sich die Operation trotz Narkose zwar nicht gefahrlos, aber doch immerhin nicht mehr so gefährlich, so daß die Operation als solche bei tatsächlich eingetretener Demarkation, soweit es sich nicht um ganz kleine Stellen oder einzelne Zehen handelt, gemacht werden soll. Die schwierige Frage für den Operateur bleibt aber immer, den Ort der Amputation zu bestimmen. Die erfahrenen Chirurgen neigen auch heute noch dazu, die Amputation möglichst hoch auszuführen und bei Gangrän des Fußrückens oberhalb des Knies zu amputieren. Ich glaube auch hier hat uns die Insulintherapie etwas vorwärts gebracht, indem wir die

suchen können durch Capillar... aber doch Erfüllungsache bleiben, in welcher Höhe der Chirurg im einzelnen Falle amputieren soll. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß ein Herausziehen der Operation bei gleichzeitiger Insulinbehandlung nach unseren Erfahrungen nicht schadet, daß aber eine frühzeitige Operation bei einer unvollständigen Demarkation trotz Insulin unheilvoll sein kann.

Bei der Besprechung der essentiellen Hypertension wurde bereits ausgeführt, daß die diabetische Störung unter Umständen durch die gleiche vasomotorische Übererregbarkeit wie manche Arten der Hypertonie ausgelöst werden konnte. Vasomotorischen in gewisse Herzdiabetische Patienten betreffen. Leichte Erregbarkeit der Schlagfolge durch exogene und in

bei einem nichtdiabetischen Stenokardische Beschwerden sind beim Diabetes kranken nicht selten. Es kommt sowohl funktionelle Angina pectoris auf Grund von exogenen Schädigungen als auch Angina pectoris vera auf Grund von Arteriosklerose bei Diabeteskranken vor. Wir haben nicht den Eindruck daß Diabetiker häufiger an Angina pectoris erkranken als andere. Wir mochten aber glauben daß bei tatsächlichem Bestehen von Coronarsklerose der Ablauf der Erkrankung wie auch die Beschwerden stürmischer sind als bei nichtdiabetischen Individuen. Viel deutlicher als bei der Angina pectoris macht sich der verschlimmernde Einfluß der diabetischen Stoffwechselstörung bei der peripheren Arteriosklerose geltend. An erster Stelle steht hier die Claudicatio intermittens. Wir

tische Störung geworden waren. Natürlich ist hier sehr schwer ein absolut ist daß die arteriosklerotischen peripheren viel früher ausgelöst wird ist eine der gefürchtetsten

Komplikationen beim Diabeteskranken. Ältere Autoren geben hohe Prozent
za
23
za

früheren Lebensaltern derartige Fälle beobachtet. Meistenteils handelt es sich um relativ leichtere Fälle von diabetischer Störung im Alter. Es besteht bei diesen Patienten jahrzehntelang eine geringgradige Zuckerausscheidung bis plötzlich Beschwerden an den unteren Extremitäten (an anderen Stellen ist die diabetische Gangran sehr selten aber doch auch an Händen Nase und Ohren beobachtet) beim Gehen auftreten. Zunächst denkt man an eine neuritische Komponente und es ist oft sehr schwer die durch Neuritiden bedingten Kribbeln und stechenden Schmerzen von den Gefäßschmerzen zu unterscheiden. Das Fehlen des Fußpulses und der Temperaturunterschied der Haut gehen den richtigen Fingerzeig. Nachdem der Zustand der Schmerzhaftigkeit des Eingeschlafenseingefühls und des Pelzigseins längere Zeit bestanden hat kommt es zum Auftreten von dunkelverfärbten Hautstellen die sich bald als trockene Brandstellen gegen die Umgebung abgrenzen. Wird dann nicht sorgfältig die betreffende Stelle verbunden so kommt es durch Hinzutreten von Sekundärinfektion zu Blasen und Eiterbildung welche den trockenen Brand in einen

kommt. Auch asymmetrische Gangran wurde bei Diabeteskranken beobachtet. Für das Zustandekommen der Gangran sind nach der allgemeinen Ansicht der jüngeren Autoren nicht nur arteriosklerotische Thrombosen sondern sekundär hinzutretende Tonusveränderungen der Gefäße von ursächlicher Bedeutung. Es scheint als ob die Lumenverlegung einen Kontraktionsreiz auf die Gefäßwände ausübe. F. Kazda³³² glaubt zwei Typen der Gangran unterscheiden zu können. Bei dem kleineren Teil handelt es sich um Patienten mittleren Alters bei denen segmentäre Abschnitte der Extremitäten unter heftigen Schmerzen gangranos werden. Hier sei die Ursache mehr der Gefäßkrampf als die Thrombose. Bei den anderen der größeren Gruppe bei welcher Individuen höheren Alters befallen werden soll hauptsächlich die arteriosklerotische

Thrombose die Ursache abgeben. Zweifellos kann es reine Formen beider Typen geben, bei der Mehrzahl aber werden beide Komponenten arteriosklerotische Lumenveränderung und Gefäßkrampf als ursächliche Momente gemeinsam auftreten.

Wie bei allen zu Infektion neigenden Komplikationen des Diabetes ist auch hier die Anwendung von Insulin dringend indiziert. Auch bei solchen Patienten, bei welchen die Zuckerausscheidung rein diätetisch leicht hintanzuhalten ist, pflegen wir kleine Mengen Insulin (10—20 Einheiten) mit geringen Kohlen-

darauf abzielen, die betreffenden gangränösen Stellen trocken zu halten. Bestreuen mit desinfizierendem Puder, lockere sterile Verbinde, genügen Salben und rraten. Gleichzeitig hat eine mäßige ran gelegenen Stellen in Form von Von gefäßerweiternden Mitteln innerlich verabreicht, habe ich nie einen eindeutigen Erfolg gesehen. Die Indikation zum chirurgischen Eingreifen stellt den Arzt vor, folgen

auch nach Wochen nicht erfolgte Demarkierung verleiten hoch zu amputieren und erlebt dann meistens gerade bei diesen Kranken entweder schwere Allgemeininfektionen oder Fortschreiten der Gangrän am Amputationsstumpf. Man kann wohl sagen, wo es nicht gelingt mit Insulin zu demarkieren, ist auch die Operation in den meisten Fällen tödlich. Die gleichzeitige Insulintherapie

bleibt aber immer, den Ort der Amputation zu bestimmen. Die erfahrenen Chi-

oder durch Capillar
wird aber doch Er
einzelnen Fälle ampu-

tieren soll. Es sei
ration bei gleichzei-
scheitelt, daß aber
kation trotz Insul-

Bei der Besprechung der essentiellen Hypertonie wurde bereits ausgeführt, daß die diabetische Störung unter Umständen durch die gleiche vasomotorische Übererregbarkeit wie manche Arten der Hypertonie ausgelöst werden konnte. Die Inkretproduktion des Pankreas ist letzten Endes auch von vasomotorischen Einflüssen abhängig. Es kann daher nicht wundernehmen, wenn gewisse Herzbeschwerden der vasomotorisch stigmatisierten Personen auch diabetische Patienten betreffen. Leichte Erregbarkeit der Schlagfolge durch exogene und en-

lassig, derartige Herzen als schwache Herzen zu bezeichnen, da es noch gar nicht ausgemacht ist ob diese Unzulänglichkeit des Kreislaufs vom Herzen oder von der Peripherie ausgelöst wird

Die diabetische Stoffwechselstörung als solche scheint keinen Einfluß auf den Stoffwechsel des Herzens zu haben. Nach unseren heutigen Kenntnissen bestreitet jede Muskelkontraktion ihren Energiebedarf aus der Umwertung von Kohlenhydraten. In der Muskulatur, demnach auch im Herzen, das sich hinsichtlich seines Kohlenhydratbedarfs nicht vom peripheren Muskel unterscheidet, wird der Zucker auch im schwersten Diabetes verwertet. In der Besprechung der Ätiologie und der Theorie des Diabetes ist darauf hingewiesen, daß die Zuckerverwertung in der Muskulatur sowohl über die Zwischenstufe des Glucogens, als auch über die Zwischenstufe der Hexose Phosphorsaure Ester gehen kann. Beim Diabetiker ist die Umwertung des Zuckers in Glucogen eingeschränkt, während die Zucker Phosphorsaure Bildung anscheinend vollständig erhalten ist. Das Herz pankreasdiabetischer Tiere verwertet nach Starling und Patterson³³³ den Zucker in gleicher Weise wie das Herz normaler Tiere. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß von der diabetischen Störung ausgehend ein unterwertiges Funktionieren des Herzmuskels nicht verursacht werden dürfte. Damit ist aber nicht gesagt, daß der gesamte Kreislauf nicht doch durch die diabetische Störung in Mitleidenschaft gezogen wird.

Kreislaufstörung sehen wir im

vollständig daniederliegt. Wie

das Herz im Koma nahezu leer d. h. sein Schlagvolumen ist außerordentlich klein und seine Schlagfolge besonders hoch. Der größte Teil der Blutmenge befindet sich in der Peripherie in den Capillaren. Die Ursache dieses Kreislaufkollapses dürfte zweifellos in einem Versagen der Vasomotoren zu suchen sein. Ob diese Störung durch abwegige Zwischenprodukte des Stoffwechsels ausgelöst wird oder ob hier eine zentrale Störung infolge der Veränderung des Säuren Basen Haushaltes vorliegt, läßt sich nicht mit Sicherheit entscheiden. Es ist begreiflich, daß dieses Versagen des Kreislaufs beim Koma schon in seinen Anfängen im Verlauf einer schweren diabetischen Störung bemerkbar wird. Es sei aber darauf hingewiesen, daß eine schlechte Kreislaufstatigkeit beim Schwerdiabe-

man, bpartem viel intensiver als bei Diabetes mellitus. Stimulantia, das Cardiazol und das Coramin werden bei Kreislaufstörungen Diabetischer mit gutem Erfolg angewandt. Mit diesen Ausführungen sei nicht gesagt, daß bei Diabetischen nicht auch primäre Erkrankungen des Herzens die parallel mit der diabetischen Störung gehen aber nicht durch sie verursacht werden vorkommen können. Es ist selbstverständlich, daß Herzklappenfehler oder hüsche Erkrankungen des Myokards auch diabetische Individuen betreffen können.

Die Ansicht, daß bei schwer Herzkranken falls diese diabetisch sind, eine Insulintherapie kontraindiziert wäre, ist unzutreffend. Nach den bisherigen Erfahrungen wirkt das Insulin weder auf den nervösen noch auf den muskulären Apparat des Herzens schädigend ein. Vorsicht mit Insulin ist jedoch bei Herzkranken mit hohem Blutdruck geboten. Bei diesen Kranken ist eine Überdosierung von Insulin gefährlich und kann zu Apoplexien führen.

Vergroßerung des Ausscheidung
früher vielfach geschehen ist zu
einer derartig funktionell überlas
den Urin mit übertreten können

Der einzige konstante pathologische Harnbefund der auf eine Nierenstörung
beim Diabetes hinweisen konnte ist das Auftreten von kleinen Zylindern bei
schwer acidotischen Diabetikern vor und im Koma. Diese kurzen Komazylinder
welche Kulz²⁰⁴ erstmals beschrieb
systems durch oder gleichlaufend
aber diese Zylinder bei Aufhören

Die Länge der Zylinder beträgt 1 bis 2 mm

Die Zylinder sind meist in Gruppen von 2 bis 5 Zylindern

Bei der Besprechung der Gefäßerkrankungen beim Diabetes haben wir
bereits auf die Häufigkeit und die Zusammenhänge des gemeinsamen Auftretens
von Hypertension und Diabetes hingewiesen. Da eine lange bestehende Hyper
tension immer zu anatomischen Veränderungen an den Gefäßen führt und in
sonstiger Weise diese anatomische Gefäßveränderung (arterio-capillary fibrosis Arterio

Daß es sich nicht um eine Besserung, sondern nur um ein Latentwerden der Glucosurie durch die schlechtere Nierenfunktion handelt, erweist eindeutig die Patienten. Derartige Kranke müssen diätetisch standig als Diabetiker behandelt. Die Ernährung muß sich nach dem Blutzucker und nicht nach dem Harnzucker richten. Wir haben Diabeteskranken mit Schrumpfniere und Hochdruck gesehen, bei denen der Blutzucker über 200 mg % war ohne daß meßbare Mengen von Zucker im Urin auftraten. Solche Patienten

Blutzucker und niedriger Glucosurie zum Ziele. Sind aber Anzeichen von intermittierendem Hinken oder beginnender Gangran vorhanden, so müssen Nierenkranke Diabetiker mit Insulin behandelt werden. Wir besitzen keine Kenntnis von Berichten in der Literatur, aus welchen hervorginge, daß Insulin bei Nierenkranken schadhafte Folgen gezeigt hätte.

Blase. Eine leichte Cystitis ist eine häufige Komplikation beim Diabetes mellitus. Noorden²¹⁷ schätzt allerdings die Cystitis bei den von ihm behandelten Diabetikern als seltene Komplikation ein. Der Zuckergehalt des Urins scheint der Ansiedelung von Bakterien in der Harnblase Vorschub zu leisten. Neben den gewöhnlichen Bakterien, die wir als Erreger von Blasenkatarrhen kennen, finden wir beim Diabeteskranken in nicht allzu seltenen Fällen Hefearten und auch Streptothrix. Als Zeichen der Anwesenheit abnormer Gärungserreger in der Blase kommt es zur Pneumaturie. Wir haben einen Diabeteskranken beobachtet, bei dem der sonst gefährliche Gasbrandbacillus (*Bacillus Welch* Fraenkel) die abnorme Gärung und Pneumaturie auslöste. Diese Erreger sind sehr schwer zu bekämpfen, sie bleiben meistens als harmlose Parasiten dauernd in der Blase. Jedoch ist das Symptom der Pneumaturie verschwunden, sobald der Harn zuckerfrei wird. Aus diesem Grunde ist beim Diabeteskranken bei jeder Cystitis die Entzuckerung des Patienten die Grundbedingung zur Bekämpfung der Erkrankung der Blase und des Pylons.

Von den Erkrankungen des Nervensystems, welche den Diabetes komplizieren

Das Fehlen des Patellarreflexes ist kein Kriterium für die Schwere der Erkrankung; er kann auch bei leicht Kranken herabgesetzt sein oder fehlen. Jedenfalls ist das Nichtzustandekommen des Sehnenreflexes durch eine periphere Schädigung des Reflexbogens bedingt.

Sensibilitätsstörungen sind das häufigste Symptom nervöser Störungen beim Diabetiker. Wir finden Parästhesien, Ausfälle der Gefühlsempfindung, Verstärkung der Gefühlsempfindung und sehr häufig Schmerzen, die anfänglich in der Muskulatur lokalisiert werden, aber sehr bald als neuralgische Schmerzen imponieren. Die Neuralgien kommen bei Diabetischen jeden Lebensalters vor. Sie können sowohl an den Armen als an den Beinen als auch am Rumpf lokalisiert sein. Es können alle 12 Hirnnerven betroffen sein. Diabetiker erkranken eigentlich fast alle an Nervenschmerzen. In schweren Fällen kommt es zur Ausbrennung und Entartungsreaktion.

Ich konnte mich manchmal des Eindrucks nicht erwehren, daß nicht nur diabetische Patienten leicht an Nervenschmerzen erkranken, sondern daß auch

umgekehrt bei Kranken, die an einer schweren Neuritis leiden, manchmal eine vorübergehende Zuckerauscheidung auftritt. Es sind dies Patienten, die vor und nach dem akuten Schub der Neuritis nie mehr glucosurisch wurden. Wahrscheinlich bestehen hier durch die außerordentlichen Schmerzen Zusammenhänge mit dem sog. neurogenen Diabetes.

In der Regel aber darf man wohl annehmen, daß die diabetische Störung die Neuritis auslost und nicht umgekehrt. Inwieweit man überhaupt von einer entzündlichen Erkrankung der peripheren Nerven beim Diabetes sprechen kann, ist noch sehr fraglich, da es sich wahrscheinlich um chemische Veränderungen des Milieus handelt, welche die Nervenkrankung hervorrufen. Sehr schwierig ist es oft die neuralgischen Beschwerden von Schmerzen in der Muskulatur auseinanderzuhalten. Die leichte Ermüdbarkeit des Diabetikers ist oft verbunden mit Muskelschmerzen. Es dürfte unseres Erachtens auch bei diesen Fällen die Erscheinungen eher von seiten des Nervensystems als von seiten der Muskulatur ausgelöst werden. Deshalb soll nicht geleugnet werden, daß bei manchen

Diabetes beobachteten Krampfformen zusammenhängt. Wenn auch die meisten Symptome bei den diabetischen, peripheren Störungen der Nerven im Vordergrund stehen, so kommen auch motorische Ausfallerscheinungen vor, die wie Lähmungen imponieren. Derartige Fälle wurden als Pseudotubales beschrieben. Hauptsächlich betroffen ist hierbei der Nervus cruralis.

der
werd
haften Nervenstelle, können sowohl im Bereich der Intercostalnerven als auch

scheinet es sich nicht von dem Malum perforans bei der Tabes und Syringomyelie

System
erkrankung

Ein Beweis des Zusammenhangs dieser Erkrankung mit der gleichzeitig vorhandenen diabetischen Störung konnte nicht erbracht werden. Die meisten Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks dürften zufällige Komplikationen sein. Vielleicht ist der Bulen zum Ausbruch einer endogenen Nervenkrankung beim diabetisch geschwächten Individuum günstig.

Alle neuralgischen und neuritischen Erscheinungen beim Diabetischen sind außerordentlich hartnäckig. Setzt eine kachexmße diabetische Behandlung sehr zeitig ein, so können sie unter Umständen schlagartig verschwinden. Die symptomatische Behandlung dieser Neuralgien und Neuritiden muß hinter der diabetischen zurückstehen. Auch bei Leichtdiabetischen mit neuralgischen Beschwerden haben wir mit Erfolg Insulin angewandt. Bei schweren Krankheitszuständen ist Insulin absolut indiziert. Das gilt vor allen Dingen bei den Kranken, bei denen sich trophische Störungen finden.

Psychische Veränderungen beim Diabetiker sind sehr häufig. Wir müssen unterscheiden zwischen psychischen Veränderungen jugendlicher und älterer

Individuen. Während man bei älteren Individuen die psychischen Veränderungen meist durch eine gleichzeitig vorhandene Arteriosklerose erklären kann, sind die geistigen Schwachzustände bei jüngeren Individuen allein auf die diabetische Störung zurückzuführen. Vergesslichkeit, leichte Ermüdbarkeit sind zwar allgemein neurasthenische Symptome. Sie treten aber bei jugendlich Diabetischen oft derartig in den Vordergrund, daß man von einer richtigen Psychose sprechen kann. Maréchal de Calvi³⁰⁸ und Legrand du Saulle³⁰⁹ haben über diabetische Psychosen ausführlich berichtet, bei denen Willensschwäche und gewisse moralische Defekte in Erscheinung traten. Landenheimer³¹⁰ und C. v. Noorden³¹¹ berichteten über psychische Störungen, die sie mit dem Namen einer diabetischen Pseudoparalyse bezeichnen und bei denen ein erheblicher Grad von Demenz vorhanden war. Wie bei allen chronischen Krankheiten ist auch beim Diabetes eine seelische Gleichgewichtsstörung sehr häufig. Früher hat man diese seelischen Störungen als Neurasthenie bezeichnet, ohne dabei die seelischen Auswirkungen einer chronischen Krankheit zu bedenken. Die Angst vor einem frühen Tode, die Furcht, durch Nichterhalten der Vorschriften einem raschen Fortschreiten des Leidens Vorschub zu leisten und nicht zuletzt die der diabetischen Störung eigentümlichen Ermüdungserscheinungen können die Psyche eines innerlich nicht ausgeglichenen Patienten leicht verwirren. So ist der Boden geschaffen um Angstneurosen, hypochondrische Wahnvorstellungen, maniakalische Erregungszustände und auch Depressionen auf Grund des organischen Leidens entstehen zu lassen. Es wird von Kranken berichtet, bei denen eine psychische Behandlung eine Hypnose die Zuckerausscheidung zum Verschwinden brachte. Zweifellos kann durch eine suggestivbehandlung das innere Gleichgewicht derartig seelisch dekompenzierter Individuen wiederhergestellt und dadurch die inneren Erregungszustände wieder ausgeglichen werden. Bei den zweifellos bestehenden Zusammenhängen zwischen psychischer Erregung und Zuckerausscheidung ist es auf die e Weise möglich, daß durch suggestivtherapie die Glucosurie gemindert wird. Es ist aber unmöglich, durch eine suggestivbehandlung eine diabetische Störung zu beseitigen.

Auge. Beim Diabetischen kommen ihrer Häufigkeit nach geordnet, Katarakt, Retinitis, retinobulbare Neuritis, Refraktions- und Akkommodationsstörungen, Augenmuskelerkrankungen, Iritis und Chorooiditis sowie Venenthrombosen vor. Inwiefern der Diabetes für die Kataraktentstehung verantwortlich zu machen ist, kann mit Sicherheit nicht festgestellt werden. Bemerkenswert ist aber das häufige Vorkommen des Katarakts bei jugendlichen Diabetikern und die auffallend rasche Entwicklung der Linsenkrankung. Heine³¹² glaubt aus der Reihenfolge, wie die einzelnen Schichten befallen werden, den diabetischen Katarakt erkennen zu können. Daß tatsächlich gewisse Zusammenhänge zwischen Kataraktbildung und Diabetes bestehen müssen, haben schon früher die Erfolge der diabetischen Therapie erwiesen. Die Heilerfolge mit Insulin zeigen dies noch deutlicher. Obgleich der Humor aquaeus bei Diabetikern reichlich Zucker enthält (Konzentration gleich dem des Blutes), so kann man doch die Entstehung der Linsentrübung mit Sicherheit nicht auf die abnorme Beschaffenheit des Humor aquaeus zurückführen.

Der diabetische Katarakt unterscheidet sich in keiner Weise von Lebensalter viel häufiger als bei Zustande kommen der Retinitis. Voraussetzung ist Volhard³¹³ meint nie eine Retinitis diabetica ohne Gefäßveränderungen und ohne Hypertension gesehen zu haben. Gleicher Ansicht sind Wagner und Wilder³¹⁴. Die weißen Flecke am Augenhintergrund sind nicht nur Lipidablagerungen in Ge-

stalt von Fett und Kornchenzellen sondern auch fibrinöses Exsudat. Schon der Ort dieser Ablagerung in den Gefäßwänden und neben den Gefäßen spricht dafür daß die retinalen Veränderungen eine Veränderung der Gefäße zur Voraussetzung haben. Auch Blutungen, Thrombosen und Infarkte kommen vor. Für die Schwächung des Sehvermögens zwischen dem Grade der Netzhautveränderung und der Schwächung des Sehvermögens Fur das Sehvermögen ist der Sitz der Herde von Bedeutung. Fovealerde kleinster Natur können zu schwersten Ausfällen führen. Die bei lipoider Blutbeschaffenheit auftretende Durchsichtigkeit, d. h. hellere Beschaffenheit der Netzhautgefäße führt nur dann zur Retinitis diabetica wenn gleichzeitig eine Gefäßerkrankung besteht.

Die Retinitis retrobulbary diabetica ist charakterisiert durch ein zentrales Skotom ohne primäre Betätigung der Papille die erst relativ sehr spät in ihrem apicalen Teil abbläßt. Die peripheren Gesichtsfeldhäften sind bei dieser abseitigen Neuritis nicht eingeengt. Anloend für die Neuritis retrobulbary zu einem zentralen Skotom führen können. Die Prognose der Neuritis retrobulbary ist bei antidiabetischer Behandlung eine sehr gute. Eine richtige Sehnervenatrophie ohne vorausgehende retrobulbare Neuritis soll vorkommen. Die Erkrankung der brechenden Medien in Zusammenhang mit dem Diabetes ist eine relativ seltene Erscheinung und dürfte in ihrer ätiologischen Bedeutung als diabetisch bedingt nicht immer eindeutig sein.

Abducens Oculomotorius und Trochlearis können diabetischen Neuritis verschwinden sehr oft schon nach wenigen Tagen. Eine Kombination von Lähmungen der äußeren und inneren Augenmuskeln ist sehr selten. Akkommodationschwäche ist bei Diabetes häufig. Eine reflektorische Pupillenstarre ist nicht als diabetische Komplikation zu werten sondern wird wohl immer durch Lues bedingt sein. Eine Ophthalmoplegia interna ist als diabetisch beschrieben aber nur von wenigen Autoren beobachtet worden. Die von O. Lowy an gelegene Adrenalmusdrüsen die als Ausdruck eines erhöhten Sympathicustonus anzusehen ist. gläubte man für die Ätiologie der diabetischen Störung auszuwerten zu können. Es zeigte sich aber daß die Adrenalmusdrüsen bei allen möglichen Erkrankungen vorkommen. Auf Ferkocherung findet sich meistens ein prompter Rückgang der Entzündungsercheinungen der äußeren Genitalien. Diabetes gesprochen schon bei der Besprechung der Erkrankungen bei Diabetes charakteristisch ist. Es wurde darüber schon bei der Besprechung der Erkrankungen der Hant beim Balinitis und Vaginitis sind häufige Erscheinungen bei Diabetes charakteristisch ist. Diabetes gesprochen schon bei der Besprechung der Erkrankungen der Hant beim Gang der Entzündungsercheinungen der äußeren Genitalien.

Durch die diabetische Störung erleidet die Potenz beim Manne eine frühzeitige Verringerung. Auch bei der Frau ist die Libido sexualis oft bis zum Völligen gegen Kollabitationen verringert. Die Verringerung der Libido ist die Regel bei der Frau auf den Ablauf der ovariellen Tätigkeit. Menstruation ist ein gesetzmäßiges Verhalten und Schwangerschaft. Bei der Menstruation ist ein gesetzmäßiges Verhalten hinsichtlich der diabetischen Störung nicht festzustellen. In der Regel steigt die Libido vor und während der Menstruation um nach der Menstruation wieder auf mehrere Werte zurückzugehen. H. Kautner hat gefunden vor und während der Kohlenhydrattoleranz bei normalen Frauen unmittelbar vor und während der Regel geringer sei. Ein frühzeitiges Kollabitationen wird durch die diabetische Störung meistens nicht ausgelöst. In den wenigen Fällen bei denen bei einer

Geschlechtsorgane

führen Schwangerschaft bei einer schwer diabetischen Frau soll aber trotz Insulin unterbrochen werden. Glücklicherweise kommt man bei schweren Fällen gar nicht dazu, die Schwangerschaft zu unterbrechen, weil die Hauptgefahr für die Frucht in der ersten Hälfte der Schwangerschaft liegt, wenn die Mutter an Diabetes leidet.

Fettleibigkeit
Diabetes

Wahrscheinlich ist, daß Diabetes und Fettleibigkeit häufig zusammen vorkommen. Während die einen glauben, den Zusammenhang von Diabetes und Fettleibigkeit darin zu erkennen, daß beide Erkrankungen durch konstitutionelle Defekte hervorgerufen werden, so sehen andere in der Mastfettsucht die Ursache für Diabetes an.

der Mastfettsucht entstehe

Zweifellos gibt es endogene

Fettsucht, die zu Diabetes führen können. In

der Schilddrüse, Fettleibigkeit

geben. Genitale Fettleibigkeit und Diabetes ist wiederholt beobachtet worden, während

wenn die
Pankreas-
funktion

übermäßigen Nahrungsmenge, die vorzugsweise aus Eiweiß besteht, erhebliche Mengen von Glucogen um das Nahrungsprotein ganz durchzubrennen. So sehen

zu werden. Besteht die Nahrung vorwiegend aus Eiweiß und Fett, so wird die Pankreasinsulinproduktion am stärksten ausgeschöpft werden. Wenn sich daher H. Kisch⁴¹, F. M. Allen³³⁹ und E. P. Joslin³⁴⁶ dahin aussprechen, daß ein Übermaß der Ernährung zu Diabetes führt, so ist diesen Autoren aus den obigen Gründen durchaus beizustimmen. C. v. Noorden (217) glaubt, daß zwar Mastung der

Erwecker des Diabetes sein kann, meint aber, daß eine erworbene oder angeborene Minderwertigkeit des Inselapparates als zweites Moment hinzukommen muß, um einen Diabetes zu erzeugen. Es erscheint durchaus möglich, daß lediglich

die Defekte des Pankreas durch-
gefallen kann, was mit
den die Fettleibigen
Erscheinung eines
kommen. Bei diesen

den meisten Fällen genügen die dia-
biets. Vielleicht und Vollern kommen noch
an Alkohol und Tabak hinzu, welche
Veränderungen hervorrufen können.
Zusammenhänge von Mast und Diabetes wird

uns wieder offenbar, welche zentrale Stelle in der Pathologie des Diabetes das Leberglycogen einnimmt. Jede exogene oder endogene zu starke Inanspruchnahme

nahme des Leberglykogens führt zu einer funktionellen Überlastung der Pankreas
Inkretproduktion

E. P. Joslin³⁶⁴ geht sogar so weit in seiner Monographie über den Diabetes zu sagen, daß die Ursachen der exogenen Fettsucht und des Diabetes gewissermaßen zusammenfallen. Jeder habe es in der Hand, frei von Diabetes zu bleiben, sofern er sich nicht maste. In dieser Auffassung steckt zweifellos eine gewisse Wahrheit. Die Therapie des Diabetes mit ihrer Hauptanforderung der kalorienarmen Kost ist gewissermaßen das Spiegelbild der Entstehung des Diabetes bei fettliebigen

Die Funktionsänderung des Pankreas durch dauernde Überernährung kann man durch elementare Belastung am besten durch Verfolgen des Blutzuckerspiegels schon vor Auftreten einer Glucosurie erkennen. Hier kann die Untersuchung des Blutzuckerspiegels in sehr vielen Fällen Aufklärung bringen.

Die statistischen Angaben über die Häufigkeit des gemeinsamen Auftretens von Diabetes und Fettsucht sind verschieden. Beim Material von 400 Zuckerkranken findet Frerichs 15% Seegen 30% Bouchard 45% C. v. Noorden 22%. Diese Prozentzahlen wurden sich noch um ein Erhebliches erhöhen, wenn man die Diabetiker, die vorher fettliebige gewesen sind, hinzurechnet. Wenn man die Zahlen dann auf 35% E. P. Joslin auf 40% Dies sind so eindrucksvolle Zahlen, daß man fast Joslin Recht geben möchte, wenn er sagt, daß der fett werdende Mensch in gewissem Grade in die gleiche Kategorie gehöre wie der Saule.

Im Gegensatz zu diesen Zusammenhängen von Diabetes und Mast stehen Hungerdiabetes die Beobachtungen, wonach auch durch dauerndes Hungern eine Zuckerausscheidung hervorgerufen werden kann. Das Gegenteil hierzu ist die von Traugott und Staub beschriebene Erscheinung, daß eine kleine Dosis früh nach dem gerichten Traubenzuckers den Blutzuckeranstieg nach einer kurzen Zeit darauf erfolgenden Darreichung einer weit größeren Traubenzuckermenge hintanhält oder verringert (Traugott, Staub, Hefke). Hofmeister³⁶⁵ hat bei Hund und Glucosurie nach starkem Hunger beobachtet. Hoppe Seyler³⁶⁶ beschreibt auch beim Menschen Zuckerausscheidung nach langem Hungern bei Lagerbunden, die sich vorwiegend mit Kohlenhydraten (Kartoffeln) ernährt haben. Lichtwitz³⁶⁷ teilt einen Fall mit, bei dem bei einem 63-jährigen Mann bei starker Inanition (allerdings nach primären Pankreas'!) Zuckerausscheidung aufgetreten ist. Diese an und für sich seltenen Fälle von Zuckerausscheidung nach langer dauernder Unterernährung dürften wohl dadurch zu erklären sein, daß infolge langen Hungerns, wie wir dies ja leider im Krieg und in der Nachkriegszeit gesehen haben, alle endokrinen Organe atrophieren. Eine Atrophie des Pankreas parvum könnte auf diese Weise zu Zuckerausscheidung nach langer Unterernährung führen. In dem von Lichtwitz mitgeteilten Falle war die Pankreasatrophie ein Teil der allgemeinen Parenchymatrophie, so daß Lichtwitz glaubt, daß die Zusammenhänge zwischen Unterernährung und Diabetes im allgemeinen zu suchen sind. Da aber diese extremen Zustände des Hungerns im allgemeinen beim Menschen nicht vorkommen, dürfte ein Diabetes durch Hunger und dauernde Unterernährung zu den größten Seltenheiten gehören. Es möge aber hier besonders hervorgehoben werden, daß diese seltenen Fälle von Diabetes bei Inanition uns nicht hindern dürfen, eine Beschränkung der Nahrungsaufnahme als Hauptmoment der Diabetes-therapie das Wort zu reden.

Die Gicht als Begleiterin des Diabetes ist nicht allzu häufig. Von europäischen Autoren besonders von englischen und französischen Beobachtern, ist ein Zusammenhang von Gicht und Diabetes immer propagiert worden. In

wieweit die dabei gestellte Diagnose Gicht den von uns aufgestellten stoffwechselrischen Grundsätzen gerecht wird erscheint bei den Franzosen mehr als fraglich da sie unter dem Begriff des Arthritismus alle vegetativ Stigmatisierten zusammenfassen die aber zweifellos nicht immer gerade eine gichtische Gelenkerkrankung haben Wenn aber so erfahrene Gichtkenner wie die Engländer Prout und Duckworth es " " reden so muß man annehmen

% davon gichtkrank waren

Noorden glaubt daß diese

Zahl sich auf 8% steigern würde wenn man die Kranken mit erhöhtem Harnsaurespiegel (nach seiner Annahme verkappte Gichtiker) hinzuzählen würde Erhöhung des Harnsaurespiegels im Blut allein genügt nicht zur Annahme einer Gicht so daß man besser bei der statistischen Angabe 3 8% bleiben wird Interessant ist die Angabe v Noordens daß alle Gichtiker einen erhöhten Blutzuckerspiegel haben den sie trotz Diät lange festhalten als Hinweis auf die Mitbeteiligung der Nieren bei der Gicht Die Inkretproduktion des Pankreas ist zweifellos " " "

Wege wird

denkbar c

dungs ganz

lung zu de

heitsanlage sowohl für Diabetes wie auch Gicht weist auf eine ererbte Minderfunktion vegetativ innervierter Organe hin Die klinischen Beziehungen beider Erkrankungen treten nach v Noorden derartig in Erscheinung daß die Gicht meistens die primäre Krankheit ist und der Diabetes erst später hinzukommt Die französischen Autoren sprechen sogar von einem Wechsel der Krankheitserscheinungen in dem die Gichtanfälle und auch die Glucosurie in Anfällen wechseln können (Diabetes alternans) Wir konnten derartige Fälle bisher nicht beobachten Bei Kranken bei denen Diabetes zuerst besteht und dann die Gicht hinzukommt glaubt Bouchardat einen ungünstigen Verlauf voraussagen zu können

Infektions

Wir haben bereits besprochen daß fieberhafte Erkrankungen d h In und den

kt einen

echten Diabetes auslösen können An erster Stelle ist hier die Mumps zu nennen bei der gleichzeitig mit einer Orchitis auch eine Schädigung der Pankreasdrüse beobachtet wurde C v Noorden²¹⁷ und L Mohr⁴⁴ haben schon frühzeitig darauf hingewiesen daß Influenza und Streptokokkeninfektionen wahrscheinlich durch toxische Einflüsse das Pankreas schädigen können Das toxisch geschädigte Inselorgan erholt sich meistens nicht mehr vollständig es bleibt immer eine Schwache der Zuckerassimilation meistens ein richtiger Diabetes mellitus zurück Das Inselorgan scheint besonders auf toxische Schädigungen anzusprechen Glücklicherweise ist die Schädigung in der Mehrzahl der Fälle keine fortschreitende obgleich die einmal geschädigte Funktion sich nicht mehr vollständig erholt und ihre Minderwertigkeit sich sehr oft bei neuen infektiösen Erkrankungen durch neue Glucosurie offenbart Wir wissen daß Fieber an und für sich den Glucogenbestand der Leber herabsetzt und dadurch den Kohlenhydrathaushalt abwegig machen kann Es sind also bei infektiösem Fieber die Bedingungen zur Glucosurie auf zweierlei Grundlagen gegeben erstens durch Minderung des Glucogenbestandes und zweitens durch Verhinderung des Neuaufbaues des zu

Verlustrückgegangenen Glucogens durch Verringerung der Inkretproduktion. Wenngleich in den meisten Fällen bei solchen Infektionskrankheiten einen Diabetes auslösen schon vorher wie in anderen an manchen Beispielen zeigt eine eingeschränkte insuläre Inkretproduktion vor der Infektion bestand hat so geht doch aus den in der Literatur mitgeteilten Fällen unzweifelhaft hervor daß unabhängig von dieser primären Minderwertigkeit des Inselorgans Infektionskrankheiten entweder oder toxisch das Inselorgan funktionell schädigen können. Der Diabetes kann sich aus dieser Schädigung langsam oder schnell weiter entwickeln. Aus diesen Gründen ist bei einem bestehenden Diabetes und hinzutretender Infektion eine Insulinmedikation immer angezeigt.

Die Bedeutung der toxischen Infektion für die Miterkrankung der Bauchspeicheldrüse auf toxischer Basis ist ihrer Häufigkeit nach nicht hoch zu werten. Insuläre Lebererkrankungen mit gleichzeitiger Pankreaserkrankung und konsekutiver Glucosurie sind beschrieben. Auch isolierte toxische Pankreatitis mit und ohne Gukommen kommen vor. Jedoch ist die Lokalisation der Lues am Pankreas nicht häufig. Auf eine antilinsche nur geht die Zuckerauscheidung nicht zurück.

Bei der Besprechung der toxischen Noxen bei Infektionskrankheiten auf das Pankreas muß auch einer anderen toxischen Noxe des Alkohols gedacht werden. Bei Schenkwirkungen und Schnupfabrennen sowie bei Biertrinken ist der Diabetes keine seltene Erscheinung. Innerhalb der Diabetes der Alkoholiker durch eine Gefäßschädigung des Pankreas oder durch eine direkte toxische Schädigung des Inselapparates ausgelöst wird steht noch zur Diskussion inwieweit die Glucosurie wieder zurückzugeben pflegt. Bei einer Glucosurie nach übermäßigem Biergenuss kommt wohl zu dem alimentären Moment noch das toxische Moment des Alkohols hinzu.

Die Beziehungen der Blutzuckerkonzentration zur Glucosurie wurden Regale Form des Diabetes, sogenanntes Diabetes mellitus, Vorformen des Diabetes

Schnelle die zwischen 100 und 130 mg % Blutzuckerkonzentration liegen dürfte besteht auf welche die Niere mit einer Zuckerauscheidung antwortet. Wir haben ferner gesehen daß bei Erkrankungen der Nieren vorzüglich bei Erkrankungen der renalen Gefäßapparate ausgehen der Blutzucker erhöht sein kann ohne daß Zucker in den Harn übergeht. Es gibt also Hyperglucämien bei denen die Empfindlichkeit der Nieren gegenüber dem Blutzucker herabgesetzt ist. Wir kennen aber auch Zustände bei denen das Gegenteil der Fall ist. Borel hat nämlich gezeigt daß in gleicher Weise bei normalem Blutzuckerhalt Zucker im Urin übertritt. Solche Fälle sind einwandfrei beschrieben von Lépine (1894) und besprochen von (Klempferer) der ihnen den zusammenfassenden Namen renaler Diabetes gegeben hat. Obwohl die Berechtigung eines renalen Diabetes von anatomischen und funktionellen Beobachtungen derartiger Krankheiten wird haben dann doch Glucosurie der gekennzeichnet ist durch normalen Blutzuckerhalt und geringe Ausscheidung von Zucker. Insulin führt dazu daß der renale Typ von Diabetes in der menschlichen Pathologie gefunden werden. Es sind zwei Typen von renaler Glucosurie die in der menschlichen Pathologie gefunden wurden. Der erste der renale Typus des Diabetes der Jugendlichen und zweiten auch die Schwangerschaftsdiabetes. Wenngleich auch die Schwangerschaftsdiabetes zu den Formen der primär extrinsischen Glucosurien überleitet die auf dem Wege Hypophysen-Schilddrüse-Hirnhäute auf das Adrenal

system einwirken und durch eine gesteigerte Glucopoeie zur Zuckerausscheidung führen

Das Hauptsymptom der renal bedingten Glucosurie ist der normale Blutzuckergehalt. Die Glucosurie ist bei diesen Kranken recht unabhängig von den Nahrungskohlenhydraten. Manchmal findet man eine paradoxe Glucosurie (Naunyn) wobei reichliche Kohlenhydratzufuhr nur ganz minimale Zucker

Zuckerbelastung verhält sich die Blutzuckercurve nach Umber genau so wie bei normalen Individuen. einem kurzen Anstieg folgt ein Abfall innerhalb einer Viertelstunde zum normalen Ausgangswert wobei nur geringe Zuckermengen ausgeschieden werden (s. S. 321). Eine besonders charakteristische Krankengeschichte von Umber³²² sei hier wiedergegeben.

Fritz Gul Kaufmann. Erste Beobachtung im Jahre 1904 des damals 17-jährigen Patienten. Der Arzt wurde damals wegen einer Gewichtsabnahme und Mattigkeit konsultiert. Die Urinuntersuchung ergab $\frac{1}{4}\%$ Zucker. Die klinische Beobachtung zeigte



In diese Gruppe der harmlosen renalen Glucosurie zählt Umber auch Kranke, die bei normalem Blutzuckergehalt (0.05–0.08%) erhebliche Zuckermengen bis zu 100 g pro die ausscheiden. Wir konnten derartige Kranke nie beobachten. Jedoch sind die von Umber³²² und auch von Salomon³²¹ mitgeteilten Krankengeschichten so eindeutig, daß an dem Vorkommen dieser seltenen Krankheitszustände nicht gezweifelt werden kann. Umber weist aber selbst darauf hin, daß ein harmloser Diabetes mit normalem Blutzuckergehalt allmählich die Erscheinungen eines richtigen Diabetes bekommen kann.

In den klinischen Symptomen weichen diese seltenen Formen der Zuckerausscheidung ohne erhöhten Blutzucker vollständig von dem Symptomen

leichten insulinaren Diabetes. keinen Einfluß auf die an sich niedrige Zuckerausscheidung.

Über die Ätiologie der harmlosen Glucosurie ist man bis heute noch nicht

intravenös injizierter Zucker trotz Anstieg des Blutzuckers keine stärkere Glucosurie hervorrufen soll als wie wir sie bei gesunden Nieren auf diese Belastung zu sehen gewohnt sind. Mir scheint, daß dieser Einwand nicht so sehr stichhaltig ist, da die Blutzuckererhöhung nach intravenöser Injektion nur eine nach Minuten zählende Konzentrationserhöhung des Blutzuckers hervorruft und im Harnzucker kaum in Erscheinung tritt.

Rosenfeld²² hat als erster darauf hingewiesen, daß die Erscheinungen des Diabetes innocens sich auf eine übermäßige Tätigkeit der Nebennieren zurückführen lassen konnten. Für diese Ansicht würde sprechen, daß die Glucosurie des

insularen Diabetes, durchaus bemerkenswert. Umher²³ glaubt die Ätiologie des Diabetes innocens darin zu suchen, daß eine gesteigerte Glucopoesis stattfindet, was ja in gewissem Sinne der Ansicht Rosenfelds ziemlich nahekommt. v. Noorden²⁴ weist mit Recht darauf hin, daß man mit der Einreihung einer Glucosurie in die Gruppe des renalen Diabetes oder der Glucosuria innocens sehr vorsichtig sein soll und erst nach langfristiger Beobachtung die Annahme eines Diabetes levisimus aufgeben und eine renale oder suprarenale Ätiologie annehmen soll.

Wir sehen, daß die Ätiologie dieser außerordentlich seltenen Form der Glucosurie noch nicht eindeutig geklärt ist. Man kann aber an der Tatsache

ganzes Leben hindurch verlaufen. Die anamnesticchen Angaben geben gerade nur einen gewissen Hinweis in der Beurteilung, da die Kranken meistens aus Familien stammen, in denen die geringen Grade der Zuckerausscheidung bei

insularen Diabetes übergingen. Andererseits wäre es aber unsinnig, solche Kranke mit strengen Diätvorschriften zu quälen. Lediglich eine vorübergehende Einschränkung der Kohlenhydrate, die nicht schmerzlich empfunden wird, soll statthaben. Da diese seltene Art der Glucosurie sich dem Insulin gegenüber ziemlich refraktär zeigt (das refraktär ist natürlich cum grano salis zu nehmen), erubrigt sich eine Insulintherapie.

darauf hingewiesen (s. S. 368) daß die Ausscheidung muß zwischen Schwangerschaftslactose

Diabetes bei Schwangeren ist selten, da, wie wir auf S. 368 ausgeführt haben, eine Konzeption diabetischer Frauen nicht häufig ist. Die Erkennung des echten Diabetes bei Schwangerschaft ist durch die allgemeinen klinischen Symptome, durch die Beeinflussbarkeit durch Nahrungskohlenhydrate und den hohen Blutzuckergehalt nicht schwierig. Die Lactosurie Schwangerer ist an dem fehlenden Garvermögen des ausgeschiedenen Milchzuckers zu erkennen. Die Lactosurie ist eine reine renale Angelegenheit und ist wie die Acetonurie eine reine renale Angelegenheit. Eine Schwangerschaft mit Diabetes ist in der oft gleichzeitig bestehenden Acetonurie der Schwangeren zu erblicken. Schon allein aus der Tatsache der Acetonausscheidung Schwangerer ist zu ersehen, daß die Schwangerschaftsdiabetes keine reine renale Angelegenheit ist, sondern gleichzeitig an dem Zentralorgan des Kohlenhydratstoffwechsels, an der Leber, an greift. Die Schwangerschaftsdiabetes ist in der größten Wahrscheinlichkeit durch eine funktionelle Minderung des Leber

beruht und durch eine Funktionsschwäche des insularen Organes ausgelöst wird. Hier dürfte vielmehr nicht die Glucogenbildung, sondern die gesteigerte Glucogenverzuckerung den Glucogengehalt der Leber mindern und dadurch die Acetonurie hervorrufen. Die gesteigerte Verzuckerung oder, wie der alte Ausdruck heißt, Mobilisation des Glucogens, wird durch adrenale Reize ausgelöst, und es scheint, daß hier der Mechanismus des renalen oder normoglycämischen Diabetes offenkundiger ist wie bei den reinen, oben besprochenen Formen des Diabetes insipidus. Zweifellos können sich zu diesen glucogenmobilisierenden, adrenalen Impulsen noch insulare Insuffizienzerscheinungen der Glucogensynthese hinzugesellen, so daß aus der harmlosen Schwangerschaftsdiabetes sich unter Umständen ein richtiger Diabetes entwickeln kann (Beispiel des Falles Lauter und Hiller¹¹, s. S. 368). Damit soll aber nicht gesagt sein, daß

chung des sog. renalen Diabetes bereits ausgeführt, daß es um ein Diabetes als ob die Niere bei diesen Formen auf den normalen Blutzuckergehalt sekretorisch überschwellig antwortet. Diese rein renale Komponente käme auch für die Erklärung der Schwangerschaftsdiabetes in Frage, wenn nicht die sehr oft bestehende Acetonurie uns doch mehr auf eine adrenale Ursache weist, der in einer durch das Adrenalsystem verursachten Leberglucogens Störung eine Hyperglucämie auftreten mußte, ist allerdings berechtigt, er vermag aber nicht die oben angeführte Empfindlichkeit der Schwangerschaft mit Recht darauf hin, und wie renaler Diabetes suprarenale Einwirkung auszuüben. Die Adrenalin-Glucosurie keineswegs ausschließt. Es soll damit nicht geleugnet werden, daß es sich um einen richtigen Diabetes,

aber nochmals betont, daß die Niere nur in den allerseltensten Fällen als die alleinige Ursache für das Zustandekommen einer Zuckerausscheidung verantwortlich zu machen ist

Therapeutisch gilt für die Schwangerschaftsdiabetesurie das gleiche, was wir über den normoglycämischen Diabetes gesagt haben, keine strenge Diät, kein Insulin, nur prophylaktische Einschränkung der Kohlenhydratzufuhr

Macht man die einfachen Reduktionsproben oder die Gärungsprobe, so findet sich kein Unterschied zwischen Dextrose und Lävulose. Lävuloseurie wird nur bei der Polarisation des Urins augenfällig, da die Lävulose das polarisierte Licht nach links, der Traubenzucker nach rechts dreht. Die reine Lävuloseurie ist sehr selten. Sie tritt ohne die klinischen Zeichen der Zuckerkrankheit auf. O. Neubauer⁴³² beschreibt zwei charakteristische Fälle. Die Lävuloseausscheidung besteht nur bei Zufuhr von Lävulose, oder, wie Neubauer zeigen konnte, auch bei Zufuhr des Polysaccharids der Lävulose, des Inulins. Es wird

Auftreten
anderer Zucker-
arten im Harn
Lävulose

scheint nach den Untersuchungen von Snapper⁴³³ und Barescheen⁴³⁴ an der oberen Grenze der Norm zu sein. Bei Belastung mit 50 g Fructose steigt der Blutzucker auf ca. 200 mg %. In den Familien, in denen Lävulosediabetes beobachtet wurde, kommt auch echter Diabetes vor. Die an und für sich harm-

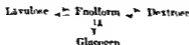
immer auf Anwesenheit von Lävulose zurückzuführen ist, ist nach O. Adler⁴³⁵ nicht richtig. Ein eindeutiger Nachweis von Lävulose neben Glucose kann nur dann als geführt gelten, wenn Reduktionswert und Polarisationswert größere Verschiedenheit aufweisen. Meistens sind es nur kleine Mengen von Lävulose, die neben Dextrose auftreten. Es können aber auch größere Mengen der beiden Zuckerarten nebeneinander vorkommen (Zimmer⁴³⁶). H. Königsfeld⁴³⁷ unterscheidet drei Formen der Lävuloseurie:

a) urinogene Lävuloseurie: der Traubenzucker wird erst nach der Ausscheidung durch die Niere bei alkalischer Reaktion des Harns bei längerem Stehen in Lävulose übergeführt,

b) alimentäre Lävuloseurie: bei Nahrungsüberlastung mit Lävulose kann wie bei Überfütterung mit Traubenzucker Lävulose im Harn auftreten

c) spontane Lävuloseurie, die gleichzusetzen ist einem leichten Diabetes.

Das Wesen der Lävuloseurie ist theoretisch von großem Interesse. Die Fructose geht nach Untersuchungen von S. Isaac⁴³⁸ leichter in Glucose über als der Traubenzucker und wird deshalb für gewöhnlich vom Diabetiker besser toleriert. Um so merkwürdiger erscheint es, daß trotz der Fähigkeit, leichter in Glucose überzugehen, in seltenen Fällen die Lävuloseurie ohne gleichzeitige Glucoseurie auftritt. Nach Isaac⁴³⁹ vollzieht sich die Glucosebildung über eine der Lävulose und der Dextrose, wahrscheinlich auch der Manno-ose eigenen Zwischenform der Fmolform:



Es wäre denkbar, daß dieses Gleichgewicht nach der Seite der *Lavulose* verschoben ist und dadurch ein übermäßiger Gehalt der Saftes an *Lavulose* zustande kommt. Es könnte aber auch sein, daß bei einzelnen Individuen der sich

Lactosurie

Lactosurie tritt, wie auf S 369 angegeben, bei Schwangeren und in der Lactationsperiode auf. Der Milchzucker ist parenteral zugeführt im intermediären Stoffwechsel nicht verwertbar, da ein milchzuckerspaltendes Ferment im intermediären Stoffwechsel anscheinend nicht vorhanden ist. Bemerkenswert ist, daß Milchzuckerdarreichung beim schweren Diabetiker unter Umständen die Glucosurie steigert (Roubitschek¹²).

Galaktosurie

Die Galaktosurie ist außerordentlich selten. L. Langstein und Fr. Steinitz⁴³⁹ haben bei darmkranken Kindern Galaktosurie beschrieben. Bei diesen Kindern fand sich neben Galaktose auch Milchzucker im Urin. Infolge ungenügender Saccharifizierung

zucker ins Blut übertreten

werden. Ein Teil wäre Stoffwechsel aufgespalten worden, so daß die Galaktose in den Urin übertreten konnte. Dieser Auffassung widerspricht aber das Fehlen eines milchzuckerspaltenden Fermentes im intermediären Stoffwechsel, so daß auch die Galaktose wahrscheinlich vom Darm her in den Kreislauf gelangt ist. Diese Ansicht wird noch durch Goppert⁴⁴⁰ gestützt, der zeigte, daß Galaktose bei verschiedenen Leberkrankheiten von Kindern nach Milchzuckergenuss im Urin auftritt. Die Galaktosurie der Kinder ist demnach ein Symptom einer Leberschädigung bei

Pentosurie

Guanosinphosphorsäure vor. Diese im Körper vorgebildeten Mononucleotide ent-

Verschiedene Autoren geben an, daß eine raren Pentose zugrunde liegt (Neuberg⁴⁴¹) bei einem Kranken eine d. Xylose im Harn, die in der Nucleinsäure enthaltene d. Ribose

Für die Erkennung der Pentosurie ist Harn erst nach längerem Kochen, aber dann sehr plötzlich, auftritt. Obwohl der Harn Fehling und Nylander reduziert ist, er nicht garfärbig und meistens auch optisch inaktiv. Als charakteristische Reaktion für Pentosen im Harn ist die Orcinprobe zu nennen.

Man gibt zu ein paar Kubikzentimetern Harn ein Körnchen Orcin und die doppelte Menge rauchender Salzsäure und kocht auf ein kleines Volumen ein. Zuerst eine rotviolette, dann deutliche Grünfärbung. Verwechslung mit Glucuronsäure ist zu beachten. Das Bromphenylosazon gibt nach Neuberg einen charakteristischen Schmelzpunkt.

E. Salkowski und Jastrowitz⁴⁴² haben die Pentosurie erstmals als selbständige Stoffwechselerkrankung beschrieben. Seither sind Veröffent-

findungen über Pentosurie von F. Blumenthal¹²², M. Bial¹²³, C. Neuberg¹²⁴, P. J. Cammidge und H. H. A. Howard¹²⁵ erschienen. Auf die Arbeit der letzteren Autoren sei besonders hingewiesen. Die Pentosurie hat häufig familiären Charakter. Bei Alkoholikern und Cocainisten kommt sie vorübergehend vor. Der C v Noorden¹²⁶ hat die Pentosurie als eine Art von Diabetes bezeichnet. Die Pentosurie scheint nicht zu beeinflussen.

(Lu.) Pentosurie hat Neuberg¹²⁴ zu der Ansicht gebracht, daß die Pentose des Harns sich aus der Galaktose bilde. Cammidge und Howard¹²⁵ glauben, daß eine Leberschädigung die Pentosurie verursache, da gleichzeitig bei ihren Kranken Aminosäuren und Urobilin im Harn vermehrt auftraten. Inwieweit Darmstörungen (Obstipation) mit der Pentosurie ätiologisch zusammenhängen, wie Alexander¹²⁰ und auch C v Noorden¹²⁷ anzunehmen glauben, steht noch zur Diskussion. Es erscheint nach C v Noorden wohl möglich, daß infolge von Stuhlträgheit jugendlicher Pentosurie entstehen kann. Es erscheint aber sehr fraglich, ob alle Pentosurien in diesem Sinne zu erklären sind.

Die Pentosurie ist eine harmlose Erkrankung und hat mit dem Diabetes weder ätiologisch noch nosologisch irgendwas gemeinsam. Die Pentosurie ist nur vom Standpunkt des intermediären Stoffwechsels aus von Bedeutung, da man unter Umständen hier Einblick gewinnen konnte, ob die in den Nucleinsäuren vorgebildeten Pentosen die Muttersubstanz für die im Harn erscheinenden Pentosen abgeben konnten.

Hypophyse und Glucosurie

aber an einem Tag mit 120 g Weißbrot zuckerfrei wurde. Umher weist mit Recht darauf hin, daß die durch Erkrankung des Hypophysenvorderlappens hervorgerufenen Zuckerausscheidungen sicherlich nicht dem insulinären Diabetes

nur die von vielen Autoren gemachte Beobachtung, daß die bei Hypophysen- oder Zwischenhirnerkrankungen beobachteten Glucosurien sowohl wegen ihres klinischen Verhaltens wie auch wegen ihrer relativen Unempfindlichkeit gegen

(Legrans¹²⁸, H. Senator¹²⁹, H. Freund¹³⁰ und andere), die einen Diabetes insipidus mit Glucosurie beobachteten, weisen allerdings auf einen gewissen Zusammenhang zwischen der Zuckerausscheidung bei den

können ebenfalls zu Zuckerausscheidungen kommen. Sattler¹³¹ fand in seiner Basedowstatistik bei 3% von Basedow und Glucosurie zusammenhängen.

gleichzeitig Diabetes Die Hyperthyreose geht meistens dem Diabetes zeitlich voraus v Noorden fand bei 1000 Diabetikern nur 6 gleichzeitig an Basedow Erkrankte v Noorden hat früher das Auftreten von Zuckerausscheidung bei Hyperthyreosen durch eine Korrelation der Schilddrüse mit dem Pankreas zu erklären versucht und die Zuckerausscheidung, hauptsächlich auf der Arbeit von Eppinger, Falta und Rudinger³⁴³ fußend, als eine pathologische Einwirkung der Schilddrüse auf den Pankreasdampfer angesehen Ich glaube nicht, daß man diese Ansicht heute noch aufrechterhalten kann Der primäre Anstoß zur Zuckerausscheidung bei Schilddrüsenerkrankungen dürfte nicht auf eine Insuffizienz des insularen Organs zurückzuführen sein, sondern vielmehr durch eine gesteigerte Erregbarkeit des Sympathicus und der dadurch bewirkten adrenalen Glucogenmobilisierung hervorgerufen werden Zweifellos kann eine erhöhte Glucogenverzuckerung eine insular bedingte Insuffizienz der Glucogenneubildung nach sich ziehen, so daß bei Schilddrüsenerkrankungen noch häufiger als bei hyp-

ein
daß
ausscheidung bleibt oft sehr lange, viele Monate nach Absetzen des Thyreoidins bestehen Die Komplikation des Basedow mit echtem Diabetes ist klinisch sehr ernst zu werten Sattler⁴⁵⁶ berichtet von einer Mortalität von 60% bei ausgesprochenen Basedowfällen Die therapeutische Beeinflussung dieser Kranken ist außerordentlich schwer, da man den Basedowkranken wenig Fleisch geben soll und meistens eine starke Abneigung gegen Fett besteht Zudem führen

durch Kohlenhydratnahrung im ~ ~ ~
zu sein, das übermäßige Nahrungs-
steigernden Eiweiß abzudecken
mit reichlicher Kohlenhydratzufuhr bei hyperthyreoidischen Diabetikern
unter klinischer Aufsicht machen, da gerade diese Kranken außerordentlich
leicht hypoglycämische Zustände bekommen, die bei der allgemeinen Kreislaufs-
schwäche bedrohlich werden können

Geschlechts-
drüsen und Glu-
cosurie
Eine primäre Einwirkung der Geschlechtsdrüsen auf den Zuckerhaushalt ist nicht bekannt Jedoch finden sich sehr häufig sowohl bei hypophysären Störungen wie auch bei hyperthyreoidischen Individuen gleichzeitig mit einer Veränderung der Sexualfunktion nicht allzu selten Zucker im Harn Hier sind aber die Beziehungen zur Zuckerausscheidung nicht primär durch die Keimdrüsen verursacht

benennen und
Glucosurie
Das klinische Bild des Nebennierenschwundes zeigt entsprechend der Minder-
derung der Adrenalsekretion eine Hypoglycämie und eine erhöhte Zucker-
toleranz (Eppinger, Falta und Rudinger³⁴³, C v Noorden³¹⁷) Über die
gegenwärtigen Zustände, der Nebennierenhyperplasie (Adenom der Nebennieren),
besitzen wir keine ausreichenden Angaben H Strauß⁴⁴⁷ veröffentlichte in
jüngster Zeit eine Krankengeschichte, bei der klinisch Hirsutismus, Hypertonie
und bei einem an der oberen Grenze der Norm sich haltenden Blutzucker
Glucosurie bestand Die Autopsie ergab einen Nebennierentumor der chrom-
affinen Substanz H Strauß bezeichnet die Glucosurie als normoglycämisch
Allerdings blieb der Blutzucker bei Belastung mit 50 g Traubenzucker nach
3 Stunden noch erhöht und die Zuckerausscheidung im Harn stieg nicht un-
wesentlich an Es überrascht, daß bei derartigen Tumoren mit Anhäufung von

chromaffinen Zellen nicht dauernd Hyperglucämie besteht. Nach den in der Literatur niedergelegten Beobachtungen scheint auch die Glucosurie kein konstantes Symptom der Nebennierenhyperplasie zu sein. Es liegen aber viel zu wenige Beobachtungen vor, um hier ein Urteil über das tatsächliche Verhalten

werden. Die Nebennierenglucosurien sind nicht gleichzusetzen der insulinaren Glucosurie, hier eine übermäßige Mobilisation des Leberglycogens, dort ein

Nebennieren anscheinend normoglycämisch auftreten kann, läßt die Erklärung der normoglycämischen sog. renalen Glucosurie als rein durch die Nieren bedingt zweifelhaft erscheinen. Obwohl ein gewisser renaler Faktor bei jeder Glucosurie mitspielen kann, scheint es doch möglich, daß die nichtinsularen Glucosurien zum größten Teil durch eine übermäßige Mobilisation des Leberglycogens, die auf endokrinem oder rein nervösem Wege ausgelöst wird, verursacht werden können. Jedenfalls darf man die zweifellos bestehende Tatsache des normalen Blutzuckerspiegels bei bestehender Glucosurie nicht eindeutig auf eine über schwellige Panktion der Nierensekretion zurückführen.

Das Symptom der Zuckerausscheidung ist ätiologisch nicht einheitlich zu bewerten. Es kann nach unseren Ausführungen durch zwei verschiedenartige anatomische und funktionelle Störungen verursacht sein. Heute ist erwiesen, daß der klassische Diabetes mellitus einzig und allein durch eine funktionelle oder anatomische Veränderung der Langerhansschen Inseln hervorgerufen wird. Ein verschwindend kleiner Teil der Fälle von Zuckerausscheidung ist nicht in das Bild des Diabetes mellitus einzubeziehen. Diesen seltenen Fällen liegt

Ätiologie
des Diabetes
mellitus

Charlard²²³ hebt in seinem klassischen Lehrbuch über den Diabetes 1845 die Bedeutung des Pankreas für das Zustandekommen der Erkrankung hervor. Lancéaux²²² beschrieb im Jahre 1877 auf Grund mehrerer anatomischer Beobachtungen eine besondere Form des Diabetes, den „Diabète pancréatique ou Diabète maigre“. Diese Form sollte sich durch plotzlichen Beginn und durch ungemein bösartigen Verlauf von anderen Diabetesfällen auszeichnen. Aber erst durch die fundamentalen Untersuchungen von v. Mering und Minkowski²²⁴ ist das Pankreas als ein Mittelglied erkannt worden.

ru
d

Diabetes in jeder Weise gleichkam. F. L. Opie²²⁵ gebührt das Verdienst, nachhaltig auf die von Langerhans beschriebenen Zellkomplexe, die sog. Langerhansschen Inseln des Pankreas, für die Ätiologie des Pankreas hingewiesen zu haben. Eine besondere Stütze für die Inseltheorie des Diabetes brachte die

Feststellung daß nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge nach dem Darm zu kein Diabetes auftrat Nach Unterbindung der äußeren Sekretion

erhalten bleibt

Die Kronung dieser anatomischen und experimentellen Untersuchungen bildeten die Arbeiten von Banting und Best²²⁸ welchen es gelang nach Unterbindung des Pankreas beim Hunde aus den verbleibenden Inselkomplexen ein Extrakt (Insulin) darzustellen welches die diabetischen Krankheitserscheinungen zum Verschwinden brachte Bei gewissen Fischen (Teleostiern besonders *Lepomis piscatorius* und *Scorpaena scropha*) kommen die Langerhansschen Inseln getrennt vom wenig entwickelten eigentlichen Pankreasgewebe als eigene Organe vor Aus diesen Organen heßen sich ebenfalls stark antidiabetisch

den Autoren die
in Inselgewebe
immer⁴⁵⁵ Sey
h sich in Insel
h sei De
in Leben
acinosen

Gewebes statt Herzheimer und Moldenhauer glauben daß nach Unterbindung der Pankreasgänge sich auch im postfotalen Leben Inselzellen aus Acinuszellen bilden so daß ein Teil der restierenden Inselzellen sich auch aus einer Umbildung von Acinuszellen rekrutiere Als besonderen Analogiebeweis führt Herzheimer die Erscheinung an welche nach schwerer Erkrankung des Leberparenchyms zu sehen ist wo aus Gallengangszellen sich bei schwerer Destruktion Leberparenchymzellen neu bilden können Wie man sich zur anatomischen Genese der Inselzellen auch stellen mag ob man mit Weichselbaum⁴⁵⁴ Macleod²¹⁴ und anderen die Inselzellen als entwicklungsgeschichtlich gesonderte Drüse oder ob man sie mit Herzheimer⁴⁵⁵ als entwicklungsgeschichtlich in wechselseitiger Beziehung zu dem acinösen tubulösen Gesamtkomplex stellt so wird () Inselzellen von der () Nur die Inseln heßen () dung des äußeren Sekretes Diese Tatsache ist schon lange vor der Entdeckung des Insulins aus vielen klinischen Befunden deutlich geworden Man hat vollständige Atrophie der tubulösen acinösen Drüse gefunden ohne Diabetes man hat vollständig

apparates sich nicht hat nachweisen lassen Diese negativen Befunde immer wieder vor d Zweifel über den etiologischen Zusammenhang wurde doch von Sauerbeck⁴⁵⁸ re angeführt daß das Gesamtgewebe und nur den 1000 Teil der Pankreasdrüse ausmacht In neuerer Zeit konnte Allen⁴⁵⁹ in aus

gedehnten Untersuchungen an pankreatektomierten Hunden zeigen, ein wie kleiner Teil der Drüse noch genügt, um die Entstehung eines Diabetes zu verhindern eine Tatsache, die allen welche selbst Pankreasexstirpationen ausführten, schon lange unliebsam bekannt war Andererseits muß man aber sagen, daß bei Hunden oft schon ein kleiner Eingriff am Pankreas genügt, um einen progredienten Diabetes zu erzeugen, der wie die Autopsie dann aufweist, in einem chronisch entzündlichen Vorgang, der die ganze Drüse langsam ergreift, seine Ursache hat Allen⁴⁵⁹ gibt an daß auch das Gegenteil der Fall sein kann Bei partieller Exstirpation des Pankreas kann der hinterbleibende Rest sich nicht nur gesund erhalten sondern auch in manchen Teilen hypertrophieren und das noch vorhandene Inselgewebe eine kompensatorische Hypertrophie aufzeigen Vielleicht spielen hier Leimern eine Rolle Eines geht der Inkretorgane und nicht nur Pankreas hervor daß es nicht erlaubt ist allein aus der anatomischen Intaktheit

tischen ohne stärkere anatomische Mitbeteiligung des insulären Systems immer auf den Zusammenhang der Inselstörung mit dem Diabetes aufmerksam gemacht Aber trotzdem waren es immer wieder die vielen negativen Befunde, welche Zweifel an die insulare Genese des Diabetes bis zur Entdeckung des Insulins nicht eindeutig erscheinen ließ Heute kann man mit den neueren anatomischen Untersuchungsmethoden wohl in den allermeisten Fällen, v Noorden²¹⁷ glaubt bereits in 90%, auch anatomisch die Inselerschädigung erweisen Weichselbaum⁴⁶⁴ unterschied drei anatomische Formen der insularen Veränderung

1 Sklerose und Atrophie der Inseln, hauptsächlich infolge von Gefäß-erkrankung von entzündlichen Veränderungen in der Umgebung des Pankreas, akuter und chronischer Pankreatitis vorübergehenden infektiösen Pankreas-entzündungen

2 Hyaline Degeneration der Inseln Meistens ungeklärte Ursache manchmal

Überbelastung des Inselsystems ist, sei es, daß die Überbelastung durch Kohlenhydrate oder durch Überernährung zustande kommt Ein Beweis für diese

Diabetikern finden, anatomische Ursache nun gleichzeitig eine arteriosklerotischer

oder luetischer Natur vorliegt Die elektive Inselkrankung wie sie dem klinischen Bilde des Diabetes zugrunde liegt, finden wir in ihrer reinsten Form nur beim jugendlichen Diabetes (Heberberg) Die anatomische Ursache dieser elektiven Inselkrankung ist noch vollständig ungeklärt Inwieweit hier erbte

Minderwertigkeit, Geschlecht und Rasse eine Rolle spielen können, soll weiter unten besprochen werden. Mit großer Wahrscheinlichkeit scheinen endogene Momente, die wir mit unseren heutigen Untersuchungsmethoden noch nicht fassen können, für das Zustandekommen der elektiven Inselerkrankung ausschlaggebend zu sein. Diese Erkrankung dürfte mit großer Wahrscheinlichkeit zunächst überhaupt nicht in einer anatomischen Veränderung sich äußern sondern nur in einer eingeschränkten Funktionsbreite der endokrinen Sekretion sich kundtun. Wir sehen hier in gewissem Sinne eine Parallele zur Gicht, bei der zunächst das Vermögen, die Harnsäure zu konzentrieren, in der Niere nachläßt und erst in den späteren Stadien sich die anatomische Veränderung der Niere hinzugesellt. Die Funktion eines Organes hängt zweifellos von den nervösen Impulsen ab. So dürfte auch hier die primäre Störung nicht im Erfolgsorgan selbst, als vielmehr in der übergeordneten, nervösen Regulation zu suchen sein. Die Parallele mit der Gicht ließe sich noch weiterspinnen. Bei der Gicht unterscheiden wir eine primäre, konstitutionelle Gicht, die zuerst mit der Funktionsstörung beginnt und dann erst in den spätesten Stadien eine anatomisch sichtbare Veränderung nach sich zieht. Bei der sekundären Gicht finden wir zunächst schwere anatomische Veränderungen der Niere, sei es durch Gefäß- oder infektiöse entzündliche Erkrankungen. Aus dieser schweren durch exogene Noxen verursachten Organstörung kann sich eine sekundäre Gicht entwickeln. In gleicher Weise dürfte auch beim Diabetes eine primäre konstitutionelle Funktionsstörung des Inselsystems das klassische Bild des Diabetes mellitus auslösen, während Gefäßerkrankungen und Infektionskrankheiten, die den ganzen Organismus befallen, auch im Pankreas schwere Veränderungen setzen können und sekundär zu einem richtigen Diabetes mellitus Veranlassung geben. Das Gemeinsame dieser Stoffwechselerkrankungen ist eben, daß sie einerseits lediglich endogen durch eine Einschränkung der Funktionsbreite, andererseits durch exogene Noxen, die das funktionstüchtige Organ befallen und durch anatomische Veränderungen einen Funktionsausfall bedingen, ausgelöst werden können.

Von Infektionskrankheiten, die das Pankreas selbst betreffen, hat keine Infektion eine besondere Neigung, sich im Pankreas zu lokalisieren. Es kann aber bei jeder Infektion sei es eine Streptokokken- oder Staphylokokkeninfektion oder sei dies eine Diplokokken- oder eine andere Infektion zu einer akuten oder chronischen Pankreatitis kommen, die aber nicht immer eine diabetische Erkrankung nach sich zieht. Am häufigsten führen Gefäßerkrankungen des Pankreas sei es daß sie arteriosklerotischer oder linscher Natur sind, zur Zuckerkrankheit. Der Altersdiabetes ist immer durch eine Sklerose der Pankreasgefäße verursacht. Obgleich man gemeinhin annimmt, daß der Altersdiabetes prognostisch günstig zu beurteilen ist, kann es doch durch starke Gefäßveränderungen zu einer so hochgradigen Atrophie und Verkleinerung der Drüse kommen, daß die Langerhansschen Inseln vollständig zugrunde gehen und ein schwerer Diabetes auf arteriosklerotischem Boden entsteht. In gleichem Sinne kann auch eine Arteriosklerose schwere Pankreasveränderungen auslösen, so daß Hypertension und Glucosurie eine gemeinsame Ursache haben. Besonders zu erwähnen sind die toxischen Schäden, die meistens gleichzeitig Leber und Pankreas in Mitleidenenschaft ziehen und zu einer gleichzeitigen Degeneration des Leber- und Pankreasparenchyms führen. Nicht allzu selten ist die richtige Lebercirrhose auch mit einer Cirrhose des Pankreas verknüpft. Je nachdem die Langerhansschen Inseln in den cirrhotischen Komplex mit einbegriffen sind, kommt es zur Zuckerausscheidung. Bei diesen Leber- und Pankreaserkrankungen ist meistens eine abnorme Pigmentanhäufung in der Haut festzustellen, die diesem Krankheitsbild den Namen Bronzediabetes eingebracht hat. Das Pigment bei diesen

Erkrankungen stammt vom Blutfarbstoff. Merkwürdigerweise finden wir bei der akuten Pankreasnekrose, d. h. bei der Fettgewebsnekrose mit Pankreatitis keine Zuckerausscheidung. Auch bei denjenigen Kranken, bei denen ich diesen schweren Zustand durch Operation überwunden sah, hat sich keine Zuckerausscheidung an die akute Pankreatitis angeschlossen.

Von größtem Interesse ist es, die Hilfssachen zu ergründen, welche die Hereditätskonstitutionelle Funktionsuntüchtigkeit der Langerhansschen Inseln bewirken. Hier spielen zweifellos hereditäre Momente die wichtigste Rolle. Naunyn findet in seinen Fällen 20%, v. Noorden 18%. Die Zahlen anderer Autoren bewegen sich in der gleichen Größenordnung. Sie wurden aber meines Erachtens viel höher sein, wenn man die Kranken, bei denen eine Alters- oder infektiöse Ursache für die Pankreasstörung vorliegt, ausschalten würde und lediglich nur die mit Sicherheit endogenen Fälle in den Kreis der Statistik einbezöge. Nach den Mendelschen Gesetzen ist es einleuchtend, daß der Diabetes vererbt werden kann, aber nicht vererbt werden muß. F. Pick⁴⁰⁰ zeigt mehrere Fälle von dominantem Erbgang. Auch S. Hansen⁴⁰¹ veröffentlichte einen Stammbaum, bei welchem der Diabetes in drei Generationen dominant vererbt wurde.

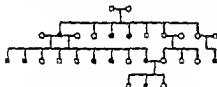


Abb. 9a. Dominante Vererbung des Diabetes (Nach S. Hansen)



Abb. 9b. Rezessive Vererbung des Diabetes (Nach S. Hansen)

Nach dem gleichen Autor findet aber die Vererbung häufiger sogar rezessiv als dominant statt. Leider ist die Durcharbeitung von Diabetikerstammbäumen im Hinblick auf die Mendelschen Regeln bisher viel zu wenig durchgeführt worden. Es liegt dies in erster Linie an der Unkenntnis der weitesten Kreise ihrer Ascendenz. Andererseits sind die Angaben in adeligen Familien, bei denen die Ascendenz festgelegt ist, über die Krankheiten der Vorfahren so dürftig, daß auch hier der Versuch, Material herbeizuschaffen, scheitert. Meines Erachtens geht aber v. Noorden zu weit, wenn er die ererbte Krankheitsbereitschaft für den Diabetes nur als einen Ausschnitt der ererbten Minderwertigkeit des gesamten endokrinen Systems bezeichnet. v. Noorden glaubt, daß einmal auf diese Weise in einer Familie Diabetes, Fettsucht oder Kretinismus in der Deszendenz wechselseitig in Erscheinung tritt. Man relativ selten andere Fälle in Diabetikerfamilien vor.

Wir ja schon andererseits bei diabetischer Erkrankung eine ausgesprochen erbliche Erkrankung ist, nichts über die Ursache der ererbten Minderwertigkeit des Inselsystems. Wir können vorläufig nur die Tatsache registrieren.

Nicht nur in einzelnen Familien, sondern auch bei ganzen Rassen scheint eine Neigung zu einem funktionell unterwertigen Inselsystem zu bestehen und dadurch eine Prädisposition für den Diabetes vorzuliegen. Die Häufigkeit der diabetischen Erkrankung bei Juden weist eindeutig in dieser Richtung. Auch bei anderen Rassen, wie z. B. bei den Engländern, ist eine erhöhte Häufigkeit beobachtet worden.

Zuckerpatienten ist 40% auf Juden, 60% auf Nichtjuden C v Noorden hebt hervor, daß besonders die wohlhabenden Juden an Diabetes erkranken, während die arme jüdische Bevölkerung keinen so hohen Diabetesstand zeigt Gerade

Degenerationskrankheiten Vorschub leisten Von anderen Rassen als von den Juden ist eine Häufigkeit des Diabetes nicht bekannt Besonders darauf hin zuweisen ware auch, daß bei den in großen Mengen Kohlenhydrat essenden Völkern, wie den Japanern, eine besondere Disposition zum Diabetes nicht vorhanden ist

Geschlecht

Ein Unterschied zwischen männlichem und weiblichem Geschlecht wurde früher angenommen, da nach den verschiedenen Statistiken Männer häufiger befallen seien als Frauen Auch in England zeigt die Statistik nach C Pirquet⁴⁶ im Gegensatz zu früheren Jahren jetzt mehr Frauen an Diabetes leidend als Männer Eine Ursache dieses Wechsels der Häufigkeit des Diabetes auf beide Geschlechter ist ungeklärt, sie dürfte wahrscheinlich weder ursächlich noch nosologisch von Bedeutung sein

Alter

alter kann die
1 h im Alter

Der Diabetes
ist die Insulin-
n zweiten bis

ritten Dezennum ist die diabetische Erkrankung nicht allzu häufig Gegen Ende des dritten Dezennums nimmt die Zahl der Diabetiker wieder zu Das

das Auftreten und die Sterblichkeit an Diabetes in den verschiedenen Lebensaltern In den neueren Statistiken aber, besonders in der preußischen Statistik über die Todesfälle, hat sich dieses Verhältnis der beiden Geschlechter zur Diabetesmortalität annähernd gleichgeartet

Vorkommen des Diabetes mellitus in den verschiedenen Lebensaltern
(nach C v Noorden)

Dezennum	1	2	3	4	5	6	7	8
Freischs	1,0	7,0	10,0	18,0	25,0	26,0	11,0	1,00% der Fälle
Seegen	0,5	3,0	16,0	16,0	24,0	30,0	10,0	0,50% „ „
Grube	—	1,7	2,8	11,2	23,1	39,5	18,1	3,40% „ „
Schmitz	0,83	4,13	9,33	17,3	22,3	32,6	10,0	3,30% „ „
Pavy	0,58	4,19	7,13	16,4	24,9	30,7	13,4	2,56% „ „
Kulz	1,0	3,0	4,6	17,2	36,0	26,8	9,2	0,10% „ „
C v Noorden	—	0,43	2,43	10,0	21,0	17,7	4,04	0,43% leichte
	1,43	2,43	6,0	9,57	12,57	11,0	2,14	— „ schwere u mittelschwere Fälle

Beruf

Manche Berufe liefern relativ eine große Zahl von Diabeteskranken An der Spitze stehen diejenigen Berufe, welche mit Lebensmittelverkauf zu tun haben und bei denen die Gelegenheit zur Mast gegeben ist Die Metzger, Gastwirte,

Brauer und nicht zuletzt die Winzer und Weinhändler erkranken häufig an Zuckerharnruhr. Diabetes ist in Weindländern viel häufiger als in Bierländern. In München gibt es viel weniger Diabetiker als am Rhein. Besonders trifft dies für die diabetische Erkrankung im vierten bis fünften Lebensdezennium zu. Vielfach wird angenommen, daß die geistigen Berufe besonders zur Zuckerkrankheit disponieren. Dieser Ansicht ist nur mit Vorbehalt zuzustimmen. Von den geistigen Berufen scheinen nur die besondere Neigung zur diabetischen

achtung durchaus bestätigen. Der Abhängigkeit der Höhe der Zuckerausscheidung von seelischen Erregungen wurde ja bereits ausführlich Erwähnung getan.

In Preußen starben an Zuckerkrankheit in den einzelnen Altersklassen (nach C. v. Noorden)

Jahr	0-20		20-30		30-40		40-50		50-60		60-70		70-80		Über 80 Jahr	
	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m	w
1913	173	123	147	100	170	116	263	142	625	368	577	495	223	232	20	24
1914	145	121	130	85	176	106	333	157	550	404	668	537	213	245	23	21
1915	126	100	121	84	173	91	255	176	499	325	562	506	246	217	29	22
1916	151	87	103	79	165	86	215	142	425	335	546	475	210	211	11	22
1917	107	99	94	76	160	86	217	120	397	247	514	343	203	182	23	15
1918	120	92	103	78	157	92	194	123	372	226	308	271	167	131	16	9
1919	111	99	104	101	111	96	196	104	322	200	341	290	153	101	3	14
1920	119	99	129	80	123	112	165	115	303	220	310	273	125	103	17	9
1921	124	95	106	85	127	107	166	145	323	291	340	315	145	150	13	11
1922	139	99	139	86	135	102	192	141	394	249	352	345	175	191	12	14
1923	144	103	160	95	160	119	186	136	430	292	456	368	202	181	16	10

Ob der Diabetes in der wohlhabenderen Bevölkerung tatsächlich häufiger ist als bei der ärmeren

kann man durch Statist.

Privatpraxis kann sehr leicht zu einer falschen Beurteilung kommen, wenn man sich auf die allgemeine Statistik stützt.

störung der Inselzellen des Pankreas angesehen. Die sekretproduzierende Funktion der Langerhansschen Zellkomplexe ist von nervösen Impulsen abhängig. Zweifellos muß nach dieser Auffassung auch vom Nervensystem her die Auslösung der diabetischen Stoffwechselerkrankung möglich sein. Das Vorkommen eines neurogenen Diabetes ist von allen Autoren anerkannt. Es ist aber noch durchaus ungeklärt, inwieweit dieser neurogene Diabetes tatsächlich mit dem insulinären Diabetes mellitus identisch ist. Seit dem Zuckerstich von Claude Bernard wissen wir, daß die nervös bedingten Glucosurien, seien sie durch eine Verletzung der sympathischen Zentralorgane, seien sie durch Veränderungen im peripheren Sympathicus ausgelöst, in dem Sinne wirken, daß durch eine Adrenalinausschüttung zuerst Glucogen verzuckert wird und durch eine dauernde Tonussteigerung des sympathischen Systems diese verstärkte Mobilisation lange Zeit anhalten kann, so daß es zu einer dauernden Zuckerausscheidung kommt. Diese Art der Glucosurie, die wir nach v. Noorden als „chromaffine Glucosurie“ bezeichnet haben, ist aber in ihrem Entstehungsmechanismus durchaus ver-

schieden von der „insularen Glucosurie“. Hier kann das Glucogen gebildet werden es kommt durch eine Störung des chromaffinen Systems zu einer verstärkten Ausschüttung von Zucker. Dort kann infolge des Fehlens des Insel

surie ein richtiger, insularer Diabetes entwickelt, indem der verstärkten Glucogen verzuckerung das Inselorgan nicht mit einer gleich starken Glucogensynthese nachkommen kann. Dieser Mechanismus eines sich aus einer chromaffinen Glucosurie sich entwickelnden insularen Diabetes dürfte nicht allzu häufig sein. Wir haben bereits bei der Besprechung der Schwangerschaftsdiabetes darauf hingewiesen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die neurogen entstandene Glucosurie, der traumatische Diabetes, die Glucosurie nach exogenen und endogenen Schädigungen des sympathischen Systems in den meisten Fällen als chromaffine Glucosurie zu deuten ist, daß aber der Entstehungsmechanismus eines neurogen

..

konnte

theorie des Diabetes und der Insulinwirkung

Die diabetische Störung zeigt in ihrem Stoffwechselverhalten vier anscheinend vollständig verschiedene Symptome, die aber in ihrem ätiologischen Zusammenhange mit größter Wahrscheinlichkeit auf einen einzigen Funktionsausfall zurückzuführen sind. Alle vier Symptome werden ja auch durch die Zufuhr eines einzigen Agens, das dem Diabetischen ungenügend zu Gebote steht, des Insulins mit einem Schlage behoben.

Die vier Kardinalsymptome der diabetischen Störung sind

- 1 die ungenügende Glucogenbildung mit ihrer Folge, der Hyperglucamie und Glucosurie,
- 2 die ungenügende Kohlenhydratverbrennung in der Leber,
- 3 die krankhaft gesteigerte Gluconeogenie, d. h. die übermäßig gesteigerte Neubildung von Kohlenhydraten aus Nichtkohlenhydraten,
- 4 die Bildung von Ketonkörpern als Ausdruck eines unvollständigen Abbaues von Fettsäuren und bestimmter Aminosäuren.

Eine Theorie des Diabetes kann nur dann befriedigen, wenn sie diesen vier abwegigen Erscheinungen des Stoffwechsels von einem Gesichtspunkt aus gerecht wird.

n

s

d

lung führe und einen „schweren“ Diabetes, bei dem das Zelleben des Organismus zum Zuckerabbau nicht mehr voll befähigt sei. Diese letztere Ansicht führte zu der Auffassung, daß tatsächlich im Diabetes der Zucker im Or

kohlenhydrate zu verwerten, an. Der Zucker kann nur ungenügend werden, staut sich im Blute an und wird dann von der Niere ausgeschieden. Da der Zucker von den Geweben nur ungenügend verwertet werden kann, kommt

es trotz der Zuckerstauung in den Säften zu einem Zuckerhunger der Gewebe

Aminosäuren da diese Substanzen zum vollständigen Abbau eine unbeschränkte Verbrennungsfähigkeit des Zuckers zur Voraussetzung haben. Die Fette verbrennen im Feuer der Kohlenhydrate. Als Stütze dieser Theorie welche die diabetische Störung in einem teilweisen Unvermögen das Kohlenhydrat zu verbrennen erblickt wurde von Minkowski und anderen angeführt daß beim vollständigen Diabetes der Gesamtnahrungszucker im Harn ungenutzt wieder erscheint und sogar über das Nahrungskohlenhydrat hinaus Zucker im Harn ausgeschieden wird. Auch der niedere respiratorische Quotient und sein konstantes Verharren auf niederen Werten während der diabetischen Störung zeigt an daß der diabetische Organismus wenig Kohlenhydrate verbrennt. Warum der Traubenzucker vom Diabetischen nicht verbrannt werden konnte können die Verlecher dieser Auffassung nicht angeben. Sie mutmaßen aber daß der Trauben-

ein anderes Isomeres der Glucose (man versuchte eine solche als γ Glucose vergeblich zu identifizieren) zu erbringen

der
einer
geru

Diese von C. v. Noorden¹¹² vertretene Theorie sieht das primäre Geschehen der diabetischen Störung in einer übermäßigen Verzuckerung des Leberglycogens welche durch einen Fortfall des Pankreaslumpers zustande kommt. Nach seiner Ansicht bewirkt das Pankreassekret dem Adrenalin gegenentgegengesetzte Funktionen. Die übermäßige Einwirkung des Adrenalins ist die Glycogenverzuckerung aus. Der Wegfall des Pankreas gibt der Adrenalinwirkung freie Bahn. Er betont ausdrücklich Nicht die Polymerisation der Dextrose zu Glycogen ist gestört sondern seine Fixation in den Zellen. Die normal physiologisch eingeschaltete Wehr des solartigen Wiederzerfall von Glycogen zu Zucker und Abfluß des letzteren in die Blutbahn regelt je nach Bedarf sich öffnend und schließend ist unlicht geworden und hindert die Füllung des Staubeckens (mit anderen Worten die Fixation). Der Wegfall der Hemmung ist Ursache des Glycogen schwundes. Durch diesen übermäßigen Zerfall von Glycogen der nicht nur in der Leber sondern in schwer diabetischen Fällen auch im Muskel stattfindet

leide die Ursache
Hierbei kamen
dann weiterhin
in Ansicht auch

aus Fett gebildet. C. v. Noorden faßt seine Auffassung dahin zusammen. Die krankhaft verstärkte Erregung bzw. Erregbarkeit des zuckerbildenden Apparates die zu Überproduktion von Zucker führt beruht auf Wegfall normaler Hemmungen welcher der Zuckerbildung aus Glycogen und aus Fettsäuren ent-

gegentreten. Zu starkerer Hemmungslosigkeit der Zuckerbildung aus Fett kommt es wahrscheinlich erst dann, wenn die Zellen der Leber gänzlich an Glucogen verarmen. Dem krankhaften Geschehen entspringt eine Störung der Regulation, welche die Zuckerlieferung dem jeweiligen Bedarf der Gewebe anpaßt. Die Natur der Signale, welche der Zentrale den Bedarf kundgeben, ist einstweilen nicht bekannt. Daß der Glucosegehalt der Muskeln vor allem aber der Leber hierbei eine Rolle spielt, halten wir für wahrscheinlich, dagegen für unwahrscheinlich, daß krankhafte Stärke oder krankhafte Art dieser Signale Ursache der gesteigerten Zuckerproduktion des Diabetikers ist. Wir suchen die Ursache hierfür in krankhafter gesteigerter Reaktion auf normale Signale und auf sonstige normale Erreger der Zuckerbildung. Die krankhafte Stärke der Reaktion ist bedingt durch krankhafte veränderte Tätigkeit funktionell verbundener Organe, vor allem des dampfenden pankreatischen Inselsystems.²⁴ Das Wesentliche dieser Auffassung ist das Unvermögen der Leber, Glucogen zu speichern (nicht Glucogen zu bilden!) eine Störung, die auf einer Diskrepanz der glucogenmobilisierenden adrenalen Reize und glucogenfixierenden, pankreatischen Reize zurückzuführen ist. Gleichlaufend mit dieser Störung entsteht dann die vermehrte Zuckerproduktion aus Nichtkohlenhydraten.

C v Noorden hält der Tier in seinen muskulären Organen ständig Zucker verbrenne. Die Versuche von Starling und Patterson²⁵ an Herzen pankreasdiabetischer Tiere, wie an Untersuchungen Weise Zucker ver

werten können, wie normale Tiere

Der zweite Einwand C v Noordens besteht darin, daß die Minderverbrennungstheorie eine leicht verbrennliche Zwischenform voraussetzt, die nach den bisherigen Untersuchungen nicht zu finden war. Das dritte wichtige Argument, welches C v Noorden aufwirft, wäre die Tatsache, ein Fehlen

der Zuckerverbrennung anzeigen solle, durch Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat zustande komme. Gegen den ersten Einwand ist zu sagen, daß es überhaupt worden ist, daß im diabetischen Organismus überhaupt kein Zucker verwertet wird und daß auch die Minkowskischen²⁶ Befunde des völligen Wiedererscheinens der Nahrungskohlenhydrate im Urin nicht dahin gedeutet worden sind, daß überhaupt keine Zuckerverbrennung stattfindet. Es wurde nur einer erheblichen Verminderung der Zuckerverbrennung das Wort geredet. Immerhin ist gerade dieser Einwand, daß in der Muskulatur auch im schwersten Diabetes dauernd Zucker verwertet wird, der schwachste Punkt der Minderverbrennungstheorie gewesen. Der zweite Einwand, daß eine labile Zwischenform

Er tr

dritte

niedri

umge

ist, ist ebenfalls schon vorhergewiesen ist (s. S. 381).

ist. Ware die primäre Ursache der diabetischen Störung eine verstärkte Ver-

den leinsten Beweis zu erbringen daß ein antidiastatischer Einfluß statt hat. Im Gegenteil im schwersten Zustand der Insulinwirkung bei der Insulin hypoglycämie vermag das Adrenalin eine verzuckernde Wirkung auf das Leber glucogen auszulösen. Andererseits sehen wir bei glucogenfreien Lebern durch Insulin Glucogen in den Leberzellen wieder auftreten sowohl beim Diabetischen als auch beim Normalen (Frank Nothmann und Hartmann⁴⁴⁴).

tische Störung sitzt demnach nicht wie v Noorden anzunehmen glaubt in einer verminderten Fixation des Glucogens sondern in einer verminderten Bildung des Glucogens.

Der zweite Einwand gegen die v Noordensche Auffassung ist der Einwand gegen seine Vorstellung daß die Überproduktion von Zucker nicht an den Schwund von Glucogen geknüpft ist sondern eine selbständige Erscheinung wäre die in einer krankhaft gesteigerten Reaktion auf normale Signale der Zuckerbildung (Gluconeogenie) zu suchen ist.

Der dritte Einwand den man gegen die v Noordensche Auffassung erheben kann ist die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett ein Vorgang der bis heute noch vollständig unerwiesen ist.

Das vierte und entscheidende Moment die v Noordensche Theorie abzulehnen ist die Unmöglichkeit mit der v Noordenschen Auffassung die Bildung der Acetonkörper in Einklang zu bringen. v Noorden versucht im Anschluß an Geelmu aus Fett

Beweis

scheinlichkeit sagen daß die v Noordensche Auffassung den experimentellen Tatsachen eine Deutung gibt die nicht zwingend ist.

Alle diese Theorien die zum großen Teil vor der Entdeckung des Insulins

gegentreten. Zu starkerer Hemmungslosigkeit der Zuckerbildung aus Fett kommt es wahrscheinlich erst dann, wenn die Zellen der Leber ganzlich an Glucogen verarmen. Dem krankhaften Geschehen entspringt eine Störung der Regulation, welche die Zuckerlieferung dem jeweiligen Bedarf der Gewebe anpaßt. Die Natur der Signale, welche der Zentrale den Bedarf kundgeben ist einstweilen nicht bekannt. Daß der Glucogengehalt der Muskeln, vor allem aber der Leber hierbei eine Rolle spielt, halten wir für wahrscheinlich, dagegen für unwahrscheinlich, daß krankhafte Stärke oder krankhafte Art dieser Signale Ursache der gesteigerten Zuckerproduktion des Diabetikers ist. Wir suchen die Ursache hierfür in krankhafter gesteigerter Reaktion auf normale Signale und auf sonstige normale Erreger der Zuckerbildung. Die krankhafte Stärke der Reaktion ist bedingt durch krankhafte veränderte Tätigkeit funktionell verbundener Organe, vor allem des dampfenden pankreatischen Inselsystems. Das Wesentliche dieser Auffassung ist das Unvermögen der Leber, Glucogen zu speichern (nicht Glucogen zu bilden!) eine Störung, die auf einer Diskrepanz der glucogenmobilisierenden, adrenalen Reize und glucogenfixierenden, pankreatischen Reize zuruckzuföhren ist. Gleichlaufend mit dieser Störung entstände dann die vermehrte Zuckerproduktion aus Nichtkohlenhydraten.

C v Noorden halt der Theorie, welche in einer eingeschränkten Zucker verbrennung die Ursache der diabetischen Störung sieht, als gewichtigstes Argument entgegen, daß sowohl der schwere Diabetiker als auch das pankreaslose Tier in seinen muskulären Organen ständig Zucker verbrenne. Die Versuche von Starling und Patteraon³⁹³ an Herzen pankreasdiabetischer Tiere wie auch die Untersuchungen von Macleod und Pearce⁴⁴² an der Muskulatur pankreasdiabetischer Tiere als auch die gleichsinnigen, schonen Untersuchungen von Burn und Dale⁴⁴¹ zeigen, daß diese Organe in gleicher Weise Zucker verwerten können wie normale Tiere.

Der zweite Einwand C v Noordens besteht darin, daß die Minderverbrennungstheorie eine leicht verbrennliche Zwischenform voraussetzt, die nach den bisherigen Untersuchungen nicht gefunden wäre. Das dritte wichtige Argument, welches C v Noorden gegen die Minderverbrennungstheorie aufwirft, wäre die Tatsache, daß der niedere respiratorische Quotient, welcher ein Fehlen der Zuckerverbrennung anzeigen solle, durch Umwandlung von Fett in Kohlenhydrat zustande komme. Gegen den ersten Einwand ist zu sagen, daß nie überhaupt worden ist, daß im diabetischen Organismus überhaupt kein Zucker verwertet wird und daß auch die Minkowskischen²⁸⁸ Befunde des völligen Wiedererscheinens der Nahrungskohlenhydrate im Urin nicht dahin gedeutet worden sind, daß überhaupt keine Zuckerverbrennung stattfindet. Es wurde nur einer erheblichen Verminderung der Zuckerverbrennung das Wort geredet. Immerhin ist gerade dieser Einwand, daß in der Muskulatur auch im schwersten Diabetes dauernd Zucker verwertet wird, der schwächste Punkt der Minderverbrennungstheorie gewesen. Der zweite Einwand, daß eine labile Zwischenform weder früher noch jetzt durch Insulin aufgefunden wurde, besteht zu Recht. Er trifft aber nicht die Minderverbrennungstheorie in ihrem Kernpunkte. Der dritte Einwand, daß der respiratorische Quotient im schweren Diabetes sehr niedrig wäre, weil die sauerstoffarmen Fette in sauerstoffreiche Kohlenhydrate umgewandelt wurden, ist bis heute hinfällig, da der Übergang von Fett in Kohlenhydrat durchaus unerwiesen ist (§ S 272 ff).

des Insulins wissen, mit einer Mobilisationsstörung nicht in Einklang zu bringen.

ist. War die primäre Ursache der diabetischen Störung eine vererbte Ver-
zuckerung des Leberglycogens so müßte das Insulin auch in Noorden eine an-
diastatische Wirkung auslösen können. Obwohl durch verschiedene Unter-
suchungen versucht wurde, das Insulin als Gegenwirkendes des Adrenalins im Sinne
einer antidiastatischen Wirkung hinstellen zu können, hat es bisher nicht gelingen nur
den letzten Beweis zu erbringen, daß ein antidiastatischer Einfluß statt
hat. Im Gegenteil ist zu erwarten, daß ein antidiastatischer Einfluß statt
hypoglykämie vermag das Adrenalin in den Leberzellen eine verzuckende Wirkung auf das Leber-
glycogen auszuüben. Andererseits sehen wir bei glucogenfreien Lebern durch
Insulin Glycogen in den Leberzellen wieder auftreten sowohl beim Diabetischen
als auch beim normalen (Frank, Kothmann und Hartmann⁴⁴).
Beide Erscheinungen die Verzuckerung des Glycogens welche durch Adrenalin
wahrscheinlich auf dem Umwege über ein diastatisches Ferment angeregt wird
und Glycogenbildung durch Insulin verlaufende Erscheinungen. Das Insulin
Anregung eines synthetischen Fermentes erzeugt wird sind zwei in ihrem Mecha-
nismus ganz unabhängigen voneinander verlaufenden Vorgängen. Die Insulin-
wirkung ist unabhängig von dem Vorhandensein von Muskelglycogen. Die diabe-
tische Störung der Leberzellen behält auch von Muskelglycogen nichts. Das Insulin
glaubt in einer verminderten Fixation des Glycogens sondern in
einer verminderten Bildung des Glycogens.

Der zweite Einwand gegen die Noordensche Auffassung ist der Einwand
gegen seine Vorstellung, daß die Überproduktion von Zucker nicht an der
Schwund von Glycogen geknüpft ist, sondern eine selbständige Erscheinung
ware, die in einer krankhaften gesteigerten Neigung zu suchen ist.

Der dritte Einwand gegen die Noordensche Auffassung ist
heute kaum mehr die Annahme einer Zuckerbildung aus Fett ein Vorgang der
bis heute noch vollständig unerwiesen ist.

Das vierte und entscheidende Moment ist die Noordensche Theorie abzu-
lehnen ist die Unmöglichkeit mit der Noordensche Auffassung der
Leberzellen in Einklang zu bringen, daß die Noordensche Auffassung der
Leberzellen die Acetankörper als Ausdruck einer gesteigerten Zuckerbildung
Beweis. So kann man wohl aus den verschiedenen Gründen jeder vorgelegten
Scheinlichkeit sagen, daß die Noordensche Auffassung der Leberzellen
Tatsachen eine Deutung gibt, die nicht zureichend ist.

Alle diese Theorien die zum großen Teil vor der Entdeckung des Insulins
und vor der Kenntnis seiner wirklichen Wirkung auf alle Symptome der diabe-
tischen Stoffwechselstörung aufgestellt wurden, konnten nur dann befriedigen
wenn sie gleichzeitig den Mechanismus der Insulinwirkung berücksichtigen
Nach der Kinderverheerungstheorie müßte das Insulin den im Blut angehaufenen
Zucker in eine brennbare Form überführen und damit gleichzeitig Glycogen-
und Ketonurie zur Folge haben. Nach der Noordenschen Auffassung müßte das Insulin ein Antagonist des Adrenalins
sein und die Glycogenbildung bewirken gleichzeitig auch die gesteigerte Fi-

xierung der diabetischen Störung müßte das Insulin ein Antagonist des Adrenalins
sein und die Glycogenbildung bewirken gleichzeitig auch die gesteigerte Fi-
xation der diabetischen Störung müßte das Insulin ein Antagonist des Adrenalins
sein und die Glycogenbildung bewirken gleichzeitig auch die gesteigerte Fi-

Betrachten wir aber die tatsächliche Insulinwirkung so haben wir weder
einen Anhalt für das Auftreten einer überhöhten Zuckers noch ein Zeichen, daß
das Insulin antidiastatisch wirkt und die tatsächliche Insulinwirkung so haben wir weder
beeinflußt. Das Insulin macht beim normalen ein Verschwinden des Zuckers
aus den Geweben (Hypoglykämie) und eine gesteigerte Glycogenbildung fest.

Hoet u Marks²⁴ wiesennach daß die Glucogenneubildung nicht nur in der Leber sondern auch im Muskel vonstattengeht und daß der unter Insulin verschwindende Zucker teils verbrennt und sich teils als Glucogen wiederfinden laßt (gesteigerte Verbrennung und gesteigerte Glucogenbildung). Beim diabetischen Tiere verursacht das I Vermehrung glucogens ein

Für eine verstärkte Zuckerneubildung die unbeeinflußt von dem jeweiligen Glucogenbestand der Leber auftritt konnte bisher kein experimenteller Beweis erbracht werden so daß es immer noch das Wahrscheinlichste ist die Glucoseogenie mit dem jeweiligen Glucogenbestand des Organismus in Parallele zu setzen. Im Mittelpunkt der Erscheinungen die durch das Insulin ausgelöst werden steht die Glucogenneubildung in der Leber und in der Muskulatur. Es wird gewissermaßen unter der Insulinwirkung der gesamte verfügbare Zucker

aus Nichtkohlenhydraten aufgehoben werde. Zweifellos ist an der Beobachtung von Laufberger insofern ein wichtiges Moment der Insulinwirkung gegeben als tatsächlich die Zuckerneubildung aus Nichtkohlenhydraten gleichzeitig mit der Glucogenneubildung verringert wird. Der Hinweis Laufbergers daß die Gesamtkohlenhydrate des Organismus von Lesser⁴⁵ für die Maus errechnet nicht ausreichen würden um den erforderlichen Gesamtstoffwechsel für länger als 20 Minuten zu bestreiten dürfte vollständig zu Recht bestehen. Unserer Ansicht nach hat aber das Insulin keinen direkten Einfluß auf die Abstoppung der Glucoseogenie. Es dürfte vielmehr die durch das Insulin bewirkte vermehrte Glucogenbildung ein Vorgang sein der der Glucoseogenie biologisch entgegen gesetzt ist. Eine vermehrte Glucogenbildung dürfte als solche schon die Glucoseogenie hemmen so daß ein Vorgang der auslöst durch die Glucogenanhaufung herabsetzt. Unter dem Gesichtspunkte daß im verstärkten Maße auslöst und gleichzeitig die Glucoseogenie hemmt ist das Absinken der Traubenzuckerkonzentration im Blute und in den Säften zu verstehen. Andererseits sind die zwei Hauptsymptome der diabetischen Störung (s. S. 296) ungenügende Glucogenbildung mit ihrer Folge der Hyperglucämie und Glucosurie und krankhaft gesteigerte Glucoseogenie aus Nichtkohlenhydraten aus der Insulinwirkung verständlich.

Wir sehen daß durch die Glucogenbildung im Organismus der Zucker für den Stoffwechsel wieder verwertbar gemacht wird. Naunyn war der erste welcher die Ursache der diabetischen Störung in einem Unvermögen des Organismus Glucogen neu zu bilden (Dyszoöamylie) erblickte. Diese Ansicht Naunyns fand leider keine allgemeine Anerkennung und doch enthält sie bereits den Schlüssel für das Verständnis der diabetischen Störung. Man suchte vergeblich nach der sog. Reaktionsform des Zuckers und suchte diese Reaktionsform abwärts vom Glucogen d. h. nachdem das Glucogen in der Leber verzuckert wurde. Uns scheint die Reaktionsform welche die Leber unbedingt zur Aufrechterhaltung des Kohlenhydratstoffwechsels benötigt nicht nach der Verzuckerung des Glucogens aus dem Aldehyd Zucker zu entstehen. Die Reaktionsform des Zuckers dürfte vielmehr im Glucogen bereits vorgebildet sein und das Wesen der Glucogensynthese ausmachen. Es wäre ja auch ganz unverständlich warum die pflanzliche Stärke zuerst verzuckert und durch die Verzuckerung im Magen

39.

Darm kanal ihrer chemisch strukturellen Form entkleidet wird um dann neuer dings als gleiches Starkemolekul jenseits der Darmwand wieder aufgebaut zu werden Die Umprägung pflanzlicher Starke über Monosaccharide in tierische Starke muß einen stofflichen Zweck haben Die pflanzliche Starke brauchte um Stapelstoff im tierischen Organismus zu sein nicht abgebaut und wieder diesem Neuaufbau des Starkemolekuls im tierischen Organismus eine strukturelle Veränderung vor sich gehen mußte Diese strukturelle Veränderung welche die tierische Starke von der pflanzlichen Starke unterscheidet und die tierische Starke erst für den intermediären Stoffwechsel verwertbar macht erblicken wir in der strukturellen Anordnung des Zuckermolekuls im Glucogen bewirkt die Isomerisierung des Aldehyd- und Ketonzuckers sich vollziehen Es wäre also die Entstehung der sog Reaktionsform des Zuckers mit der durch das Insulin bewirkten Synthese des Starkemolekuls bereits vorgebildet Diese Überlegung wurde uns besagen daß die Glucogensynthese nicht nur den Zweck hat Zucker zu stapeln sondern einen viel wichtigeren stofflichen Vorgang bedeutet der in dem besonderen strukturellen Aufbau des Glucogens begründet ist Die vom Darm her zustromenden Monosaccharide müssen jenseits des Darms umgeprägt werden um die dem Stoffwechsel adäquate Reaktionsform des Zuckers so durchströmen die vom Darm her zufließenden Monosaccharide ohne in Glucogen umgeprägt zu werden die Leber und sind dadurch für die Leber unverwertbar Hyperglucämie und Glucoseurie und die Folge der ungenügenden Leberglycogensynthese Das Insulin bewirkt die Synthese von Leberglycogen und macht da durch den Zucker für den Stoffwechsel verwertbar

Iom Stoffwechsel des Normalen wissen wir daß beim Hungerzustand Glycogen verarmt und Ketonkörper auftreten Ketonkörper treten aber bei einem Mangel an Zucker in den Stoffwechsel ein und bewirken die Bildung und Vorgänge die eng miteinander verbunden sind

Diabetes mellitus

den Zucker für den Stoffwechsel des Normalen verwertbar
Glucogen verarmt und Ketonkörper auftreten. Ketone können die Leber an-
bildung und Vorgänge, die eng miteinander zusammenhängen müssen. Beim
Diabetischen ist wohl Zucker vorhanden, aber Leberglycogen kann nur in ge-
ringem Maße gebildet werden. Die Leber des Diabetischen verhält sich wie die
Leber des hungernden Gesunden. Die Leber des Diabetischen kann nur in ge-
Ketonkörper auf, weil kein Leberglycogen vorhanden ist. Beim Hungernden
Gesunden ist Zucker aus dem das Leberglycogen gebildet werden konnte, nur
in ungenügendem Maße vorhanden. Beim Diabetischen ist Zucker zwar im Über-
maß vorhanden, es kann aber wegen Insulinmangels nur ungenügend Leber-
glycogen gebildet werden. In beiden Zuständen ist das Auftreten der Keton-
körper ein Zeichen der verminderten Glucosebildung. Gibt man einem hun-
gernden Gesunden Insulin (Thannhauser und Mezger²⁰⁴), so wird aus den
geringen Beständen von Zucker die Glucosebildung gleichlaufend nur in viel
geht vorübergehend zurück. Gibt man einem Diabetischen Insulin, so entsteht
aus dem reichlich vorhandenen Zucker Glucose (Abbau der Leber-
stärkerem Maße verringert sich hier die Ketonkörperbildung.
Der Mechanismus, welcher Leberglycogenbildung
gewisser Aminosäuren verbindet, sei hier nicht erörtert.
Aminosäuren (s. S. 311). Es sei nur die Tatsache, dass
nützt ist im diabetischen Zustand.

dem Maße, in welchem man einem diabetischen Menschen Zucker verabreicht, so wird auch die Leberglucogenbildung forciert und die Ketonurie vermindert. Es gibt man einem diabetischen Menschen Insulin so entsteht die Leberglucogenbildung gleichlaufend nur in vielem Maße vorhanden. Man konnte nur Hypothesen aufstellen, die die Leberglucogenbildung erklären. Der Mechanismus, welcher Leberglucogenbildung bewirkt, ist im diabetischen Organismus verändert. Es sei nur die Tatsache festgestellt, daß der Abbau der Fettsäuren und gewisser Aminosäuren, welcher Leberglucogenbildung auslöst, bei Diabetes mellitus vermindert ist. Die Leberglucogenbildung wird durch die Ketonkörper im Urin vermindert. Die Ketonkörper verschwinden, indem es die Bildung von Leberglucogen auslöst. Wir sehen, daß man die diabetische Störung und die Insulinwirkung lediglich durch die Tatsache, daß das Insulin die Leberglucogenbildung auslöst, erklären kann.

klaren kann und daß alle Störungen des diabetischen Organismus durch die mittels des Insulins bewirkte Glucogen-synthese und -abspaltung

daß

auch die Muskulatur an Glucogen verarmt, trotzdem werden aber auch beim schwersten Diabetes Muskelbewegungen ausgeführt, die eine Umsetzung von Kohlenhydraten in der Muskulatur zur Voraussetzung haben. Zweifellos gehen normalerweise auch die Kohlenhydratumsetzungen im Muskel zum größten Teil über das Glucogen. Es erscheint aber nach den Untersuchungen von Embden durchaus wahrscheinlich, daß die Stufe des Glucogens nicht zwangsläufig für eine Umsetzung von Kohlenhydrat in der Muskulatur durchlaufen werden muß.

Glucose wird in einem Kohlenhydrat Phosphat in das Kohlenhydrat für den Energie

Die Muskelmaschine wurde demnach auf zwei Wegen die Zucker in für die Aufspaltung angreifbare Form zu bringen imstande sein. Der eine, wohl der gelaufene Weg dürfte über das Glucogen zu Kohlenhydrat Phosphorsäure und den anoxybiotischen Spaltprodukten des Zuckers führen, der zweite, kürzere Weg geht, ohne die Stufe des Glucogens zu durchlaufen direkt über die Kohlenhydrat Phosphorsäure. Bei der Bildung des Insulinmangels die Glucogenbildung sein dürfte bleibt noch der zweite kurz ge-

hydrat Phosphorsäure übrig um der Muskelmaschine die Reaktionsform zur anoxybiotischen Spaltung in Gestalt von Phosphorsäureestern zu liefern. In der Muskulatur scheint im Gegensatz zur Leber der wichtige Vorgang der Kohlenhydratverwertung zweigleisig angelegt (Lactacidogen wurde bisher in der Leber nicht gefunden), um den lebenswichtigen Vorgang der Muskelkontraktion zu gewährleisten.

Über den Mechanismus der Glucogenbildung durch das Insulin wissen wir noch sehr wenig. Es ist wohl das Wahrscheinlichste, daß ebenso wie durch das Adrenalin auch durch das Insulin auf nervosem Wege ein fermentativer Vorgang (Adrenalin diastatisch, Insulin polymerisierend) ausgelöst wird. Lesser²²⁶ glaubt an eine räumliche Trennung von Substrat und Ferment in der Leberzelle. Je nach Veränderung des Milieus wurde diese Trennung von Substrat (Glucogen) und Ferment (Diastase) aufgehoben oder verstärkt. Lowy¹⁶⁹ glaubt den Insulinmechanismus dadurch zu erklären, daß er neben dem Insulin noch eine zweite, hypothetische Substanz in den Säften annimmt, die er Gluchamin nennt. Im normalen Plasma ist nach den Untersuchungen von Wiechmann¹⁶⁹ die Verteilung von zugesetzter Glucose zwischen Plasma und Blutkörperchen konstant. Durch Insulinzusatz wird Traubenzucker in die roten Blutkörperchen aufgenommen. Beim diabetischen Plasma bleibt das Plasma zuckerhaltiger. Lowy¹⁶⁹ glaubt aber nicht, daß ein Insulinmangel allein die Traubenzuckerfixation der Zellen hemmt. Er nimmt vielmehr an, daß eine zweite Substanz, die er Gluchamin nennt, die Aufnahme von Traubenzucker in rote Blutkörperchen hindert. Nach seiner Auffassung wäre ein Antagonismus Insulin (Traubenzuckeraufnahme in rote Blutkörperchen) und Gluchamin (Hemmung der Traubenzuckeraufnahme) gegeben. Beim Diabetes sei die Hyperglucämie nicht allein durch Fehlen von Insulin sondern durch ein Übermaß von Gluchamin bedingt. Das gleiche Gluchamin soll nach Lowy nicht nur die Aufnahme von Traubenzucker in die Zelle hemmen sondern auch in der Leber die Glucosegenolyse steigern. Lowy vermag aber in seinen experimentellen Arbeiten in keiner Weise den Beweis für die Existenz eines zweiten Hormons zu erbringen. Es scheint vielmehr den Experimenten von Lowy durch die Versuche von

Harpuder⁴⁷⁰ der die Versuche von Lowy nicht zu reproduzieren vermochte der Boden entzogen Vorläufig können wir nur die durch verschiedene Autoren gefundene Tatsache registrieren daß durch Insulin eine Leberglycogensynthese bewirkt wird ohne Finkh gewonnen zu haben auf welche Weise der feinere Mechanismus der Glycogenbildung verläuft

Es ist irrtümlich zu glauben daß mit der Erfindung des Insulins eine neue diätetische Behandlung des Diabetes sich erübrigen würde Die diätetische Behandlung steht nach wie vor im Mittelpunkt unserer therapeutischen Maßnahmen beim Diabetiker sei es daß wir rein diätetisch oder diätetisch mit Insulin behandeln

Für die diätetische Therapie müssen drei Gesichtspunkte richtunggebend sein 1 Kohlenhydratarm zu ernähren um die herabgesetzte Funktion der Inkretproduktion des Pankreas zu schonen 2 die Gesamtkalorienzahl zu beschränken um vorhandenes Leberglycogen zu schonen 3 die Gesamtkalorienzahl zu bewahren um Fibrinogen zu erhalten um durch das Eiweiß die Gesamtkalorienzahl zu steigern und die Leucineogene zu dämpfen Neben diesen drei Grundregeln der diätetischen Diabetestherapie ist hervorzuheben daß beim schweren Diabetiker eine einseitig festgelegte Dauerkost nicht wünschenswert ist sondern daß in schwereren Fällen in wechselnder Folge zwischen der Dauerkost Kohlenhydrate und eventuell Fasttage eingeschaltet werden müssen Zur Durchführung einer Entzuckerung ist die Zusammenstellung einer schematischen Grundkost unbedingt erforderlich Es genügt nicht daß man auf einem vor gedruckten Zettel dem Patienten die Nahrungsmittel angibt welche er essen oder nicht essen darf Man muß sich als erste Überlegung bei der Zusammenstellung der Diabetikerkost die Frage vorlegen Wieviel Gesamtbedarf in Kalorien ausgedrückt bedarf der Patient? Erst wenn der Kalorienbedarf in Kalorien festgestellt ist kann man die Verteilung der Gesamtkalorien auf die verschiedenen Nahrungsmittel geben wobei als Grundregel zu beachten ist daß der geringste Teil der Kalorien an Eiweiß und der größte Teil mit Fett abgedeckt werden soll Als Träger der Fettkalorien eignet sich am besten Ghee das mit Butter zubereitet ist

Bei der Besprechung der Diät wollen wir zunächst nicht wie dies in Lehrbüchern allgemein üblich und in besonders ausgezeichnete Weise in dem von Voordenschen Lehrbuch der Zuckerkrankheit ausgeführt ist die Bewertung der einzelnen Nahrungsmittel nach ihrem Kohlenhydratgehalt und die Bewertung der Diabetikers durchzuführen sondern von praktischen Beispielen ausgehen und an Hand der von uns empfohlenen Grunddiäten auf die Wertigkeit der einzelnen Speisen kurz eingehen

Ich möchte mich in dieser Darstellung ganz auf die in unserer Klinik gut bewährten Methoden der Entzuckerung stützen Bevor wir eine Diät festsetzen lassen wir auch in schweren Fällen zunächst den Patienten eine frei gewählte kohlenhydrathaltige Kost essen deren Kalorien und Kohlenhydratgehalt wir feststellen Auf diese Weise gewinnt man vom ersten Tag an ein ungefähres Urteil über die Höhe der Toleranz bei freier gewählter Kost und über die Höhe einer gleichzeitig bestehenden Acetonurie Nach einem Tage mit freier gewählter Kost gehen wir sofort auf eine kohlenhydratfreie einseitig kalorienarme

) Während der Korrektur erschien eine große Arbeit in Monographieform von Forgen und Adlersberg⁴⁷¹ welche experimentell und klinisch zu zeigen versuchten daß eine fettarme einseitige Kost für den Diabetiker zweckmäßig zum mindesten nicht schädlich ist Es erscheint nach den bisherigen klinischen Erfahrungen der letzten Jahre die Möglichkeit von der eine strenge Ernährung abbrechen (S. 321) wenig wahr sein zu können daß man wieder zu einem einseitigen Regime zurückkehrt das mit guten Gründen verlassen wurde

Standardkost über Wir machen diesen momentanen Übergang zur kohlenhydratarmen Kost auch bei schweren Diabeteskranken. Lediglich bei präkomatösen oder gar komatösen Zuständen geben wir von dieser Gepflogenheit ab und geben von der ersten Stunde an Insulin mit der entsprechenden Kohlenhydratzulage. Am Tage des Beginns der strengen Kost wird im Nuchternzustand der Blutzucker bestimmt und während des Verlaufs der diätetischen Behandlung mindestens einmal die Woche kontrolliert. Die Standardkost setzen wir in der

in Rechnung ziehen bei untergewichtigen, mageren Individuen die Calorienzahl aber für das tatsächliche Gewicht annehmen. Nehmen wir als Beispiel einen Sollgewicht nach der

70 kg beträgt, so ist

Diese Calorienzahl

wird in der Weise abgedeckt, daß in Ruhe 1 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht gereicht wird. Das 70 kg schwere Individuum wurde demnach 70 g Eiweiß = 350,4 Eiweißcalorien bekommen. Es verbleiben $1540 - 350,4 = 1189,6$ Cal. Diese Calorien werden mit Fett in Gestalt von Butter und Speck abgedeckt. Als Vehikel für das Fett wird reichlich Gemüse gegeben. Wir pflegen die im Gemüse enthaltenen Calorienmengen weder als Extrakohlenhydrate noch die in ihnen enthaltenen Eiweiß- und Kohlenhydratcalorien in die Calorienrechnung mit einzubeziehen. Das in den Gemüsen enthaltene Eiweiß wird gewichtsmäßig in die Kostberechnung einbezogen. Für die Praxis genügt es

Eiweißcalorien es verbleiben $1540 - 350,4 \text{ Cal} = 1189,6 \text{ g Fett}$

Nahrungsmittel	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrat	Alkohol	Calorien
100 g gekochtes Rindfleisch	31,0	12,5	—	—	245
80 g geraucherter Speck	6,8	55,2	—	—	540
20 g rohen Schinken	4,7	2,7	—	—	38
2 Eier	11,0	10,3	0,6	—	150
45 g Fett	—	43,2	—	—	402,7
800 g Bouillon	4,0	4,0	—	—	40
20 g Cognac	0,2	—	0,14	8,46	59,6
100 g französischen Rotwein	2,4	—	0,2	8,2	66
200 g Tomaten frisch	1,0	—	7	—	30
300 g Spinat	4,5	—	4,5	—	30
300 g Blumenkohl	4,0	—	8	—	50
	69,7	127,9	0,94	18,66	1541,35

Diatschema

1 Frühstück 300 ccm Kaffee, 30 g gerösteten Speck mit einem Ei

2 Frühstück 200 ccm Bouillon

Mittagessen 300 ccm I

Speck 300 g Spinat 20 g

Nachmittags 300 ccm

Abendessen 300 ccm Bouillon 30 g gerösteten Speck mit einem Ei, 20 g rohen Schinken, 300 g Blumenkohl, 20 g Fett, 100 ccm roten Bordeaux

Bei Arbeit steigern wir die Grundkost auf 30 Cal pro Kilogramm Körpergewicht. Die Verteilung von Eiweiß und Fett bleibt die gleiche. Lediglich für das Eiweiß kann man auf 12 g pro Kilogramm Körpergewicht gehen.

Für den obigen Fall wurde dann bei mäßiger Arbeit folgende Kostverordnung in Frage kommen:

Nahrungsmittel	Eiweiß g	Fett g	Kohlen- hydrat	Alkohol	Calorien
100 g gekochtes Rindfleisch	31	12.5	—	—	245
80 g Speck geräuchert	6.8	55.2	—	—	540
20 g roher Schinken	4.4	1.7	—	—	34
50 g Edamer Käse	12	13.25	1.75	—	180
2 Eier	11	10.3	0.6	—	150
45 g Fett	—	43.2	—	—	402.75
50 g Butter	0.25	41.0	0.25	—	380
800 g Bouillon	4.0	5.0	—	—	40
20 g Cognac	0.2	—	0.14	8.46	59.6
100 g deutscher Rotwein	0.5	—	0.1	8.0	63
300 g Tomaten eingemacht	3	—	6.0	—	45
300 g Spinat	4.5	—	4.5	—	30
300 g Blumenkohl	4	—	8	—	50
	83.65	181.15	2.84	16.46	2099.35

Diätchema

1 Frühstück 300 ccm Kaffee mit 20 g Butter 40 g gebratenen Speck mit einem Ei 50 g Edamer Käse

2 Frühstück 200 ccm Bouillon

Mittageson 300 ccm Bouillon 100 g gekochtes Rindfleisch 300 g Blumenkohl 300 g eingemachte Tomaten (an Stelle dieser Gemüsesorten können auch äquivalente Mengen anderer Gemüsesorten verwendet werden) 20 g Fett

Nachmittags 300 ccm Kaffee oder Tee mit 20 g Butter 20 ccm Cognac

Abendessen 300 ccm Bouillon 40 g gerösteten Speck mit einem Ei 20 g rohen Schinken 300 g Spinat 25 g Fett 100 ccm deutschen Rotwein

Bei leichten Diabetikern gibt man die Grundkost so lange, bis der Urin zuckerfrei und der Blutzucker auf annähernd normale Werte gesunken ist. Sobald die Entzuckerung erreicht wird, beginnt man mit Zulagen von Kohlenhydraten, am besten in Gestalt von Brot. Wir geben in der Regel als Zulage Grahambrot, jedoch kann man die entsprechenden Äquivalente anderer Kohlenhydratträger an Stelle des Grahambrotes zulegen. Die Kohlenhydratäquivalente der verschiedenen Nahrungsmittel sind in Tabelle S. 398 zusammengestellt.

Die Kohlenhydratzulage steigert man so lange, bis wieder Zucker im Urin auftritt und die Toleranzgrenze erreicht ist. Man bleibt dann unterhalb der Toleranzgrenze für die dauernde Gewährung der Kohlenhydratzulage stehen, d. h. ist die Kohlenhydrattoleranz 150 g Grahambrot = 66 g Kohlenhydrat, so erlaubt man zur Grundkost ca. 70–80% der Toleranz.

In unserer Kost ist das Eiweiß im wesentlichen außer zwei Eiern in Form Eiweiß von Fleisch gereicht. Die verschiedenen Fleischsorten sind hinsichtlich ihres Eiweißgehaltes für den Diabetiker gleichwertig und gleich verträglich. Man kann deshalb an Stelle des Rindfleisches unserer Kost mit jeder Fleischart oder mit Fisch wechseln und dadurch eine Abwechslung in der Kost erzielen. Auch Käse kann als Eiweißträger an Stelle von Fleisch gegeben werden, jedoch ist

zu bedenken daß das Casein am leichtesten in Zucker umgewandelt wird Auch der Gehalt an Milchzucker ist bei frischen, ungegorenen Kasearten nicht zu vernachlässigen Fleisch und Fisch werden in gekochtem Zustand dem Patienten zugewogen und in Rechnung gesetzt In ungekochtem oder ungebratenem Zustand sind ca. 25% mehr Fleisch abzuwiegen, da der Wassergehalt des rohen Fleisches 25% beträgt

Äquivalenztafel

1 Stoffe mit geringem Kohlenhydratgehalt ¹⁾			
20 g Weißbrot = 12 g Kohlenhydrat entsprechen			
Weißes Bohnen	getrocknet (45—50) 25 g	Kirschen süß (12—14)	85—100 g
Erbsen		Kirschen sauer (10—12)	100—120 g
Linsen		Bananen (16—24)	50—75 g
Erbsen frisch grün (10—12)	100—120 g	Apfelsine (10—12)	100—120 g
Schnittbohnen (5—6)	200—240 g	Ananas (8—10)	120—150 g
Salatbohnen	jung, grün (16) 75 g	Melone (8)	150 g
Puffbohnen		Walderdbeeren	(4—6) 200—300 g
Karotten (8)	150 g	Wilde Himbeeren	
Weißes Kohlrabe (7)	170 g	Brombeeren	
Große gelbe Rube	(10) 120 g	Heidelbeeren	300—600 g
Teltower Rube		Preißelbeeren (2—4)	
Schwarzwurzel (12—15)	80—100 g	Johannisbeeren (7—9)	133—170 g
Kohlrabi, jung (4)	300 g	Stachelbeeren, reif (6—8)	150—200 g
Topinambur (15 Inulin)	80 g	Stachelbeeren, unreif (2)	600 g
Sellerieknollen (10—12)	100—120 g	Gartenhimbeeren (6)	200 g
Apfel	(8—12) 100—150 g	Vollmilch (4 5)	276 g
Birnen		Süßer Rahm (2 5—3)	400—600 g
Pflaumen (10)	120 g	Saure Milch (4)	300 g
		Bayrische Biere (4—5,5)	215—300 g
2 Kohlenhydratreiche Stoffe			
Kakao (30)	40 g	Bananenmehl (76)	16 g
Mehl von Weizen Roggen		Pumpernickel (48)	25 g
Gerste Buchweizen,		Kornbrot (52)	23 g
Mais, Grünkorn (70)	17 g	Roggenbrot	(50) 24 g
Mehl von Hafer (65)	18 g	Grahambrot	
Mehl von Erbsen Linsen,		Simonsbrot	
Bohnen (55)	22 g	Friedrichsdorfer Zwie	
Starkemehle (ca 82)	14 5 g	back (70)	17 g
Reis (80)	15 g	Luftbrotchen (Dr Thein	
Gerste (70)	17 g	bardt) (25)	48 g
Hafer (65)	18 g	Kartoffeln Sommer (16 18)	66—75 g
Kastanienmehl (72)	16 g	Kartoffeln, Winter (20)	60 g

Die Bouillon spielt in unserer Kost eine gewisse Rolle, da sie relativ wenig Calorien enthält und von dem Patienten gern genommen wird Je nach Bedarf kann in die Suppe ein Ei geschlagen oder weichgekochtes Gemüse als Einlage zugegeben werden Der Zusatz von Knochenmark muß als Fett in Rechnung

¹⁾ Die eingeklammerten Zahlen geben den Prozentgehalt an Kohlenhydraten wieder
Tabelle aus Lichtwitz Diabetes mellitus im Handbuch der inn. Med. von Bergmann u. Staehelin 2. Aufl. Berlin 1926

gesetzt werden. Will man an Stelle des Fleischerweißes nur Gemüseeiweiß Petréno geben wie dies vor allen Dingen Petréno⁴⁷¹ empfiehlt so ist folgende Kostform (Petrén Kost) anzuzuführen:

1 Frühstück Tee oder Kaffee 1 Eingeb mit etwas Cognac

2 Frühstück Gemüse mit 50 g Fett zubereitet (Butter oder Speck)

Mittags Gemüse mit 50 g Fett zubereitet Salat Radieschen Gurken

Rhabarber oder Preiselbeerkompott

Vesper Tee oder Kaffee 2 Eigelb mit Cognac

Abends Gemüse und 100 g Fett **Kompott** wie mittags. Ein Teil des Fettes kann durch guten Rahm ersetzt werden.

Durchschnittlich 2000 Cal täglich

Von Gemüsen Grünkohl Weißkohl Spinat Blumenkohl Rhabarber ver
" " " " " wenig

en bis

zu 500 €

Von Fett 200–250 g in Form von Butter oder schierem Speck

Von Sahne mit 30% Fettgehalt bis zu 150 ccm als Maximum

Reine Fleischbrühe Kaffee Tee

¹/₂ Flasche Bordeauxwein gelegentlich

In dieser Kost die hinsichtlich ihrer Calorienzahl etwas über unserer Grundkost steht ist fast das ganze Eiweiß als pflanzliches Eiweiß enthalten. Nach

[illegible]

minimum abdeckte da wir uns überzeugt haben daß es zwar nötig ist dem Diabetiker wenig Eiweiß zu geben daß es aber unnötig ist mit der Eiweißmenge allzu nahe an das Eiweißminimum oder sogar unter das Eiweißminimum herunter zu gehen

Es ist eine alte Erfahrungstatsache daß von allen Nahrungsmitteln das Fett am besten vom Diabetiker vertragen wird. Wurde der Diabetiker aus Fett in gleicher Weise wie aus Eiweiß Zucker bilden so wäre diese hundertfältig in ihrer guten klinischen Wirkung beobachtete Fettverträglichkeit nicht verständlich. Am besten gibt man das Fett in Form von Butter die zur Zubereitung von Gemüsen und besonders von Saucen verwendet wird. Fleischbrühen und Fleischsaucen mit Butterfett. Gemüse mit reichlich Fett wie auch Mayonnaisen aus Öl Butter und Ei sind die besten Formen um große Fettmengen dem Patienten in angenehmer Weise beizubringen. Ein ausgezeichnete Fettträger ist der Rahm. Obwohl der Rahm 3% Zucker enthält kann er doch bei Diabetikern mit einiger Kohlenhydrattoleranz in kleiner Menge gegeben werden. Besonders als Zubereitungsmittel für Speisen und auch als Zusatz zu Kaffee oder Tee ist der süße und saure Rahm zu verwenden. Milch als Getränk kann dem Diabetiker nicht erteilt werden da die Milch 4,5% Milchzucker enthält. Nur bei Diabetikern mit großer Toleranz ist die Milch entsprechend ihres Kohlenhydratgehaltes $\frac{1}{4} l \approx 20 g$ Weißbrot = 12 g Kohlenhydrat einzusetzen.

Als Gemüse sind erlaubt alle Gemüse die über der Erde wachsen Spinat Gemüse
Wirsing Weißkraut Rotkraut Sauerampfer alle Kohlarten Blumenkohl

Rosenkohl, Artischocken, alle Stengelgemüse, Spargel, Mangold, Rhabarber, Kohlrabi, Blattsalate, Tomaten, Gurken, Schnittkohlhohnen. Verboten sind alle Hulsenfruchte und Ruhen, Gemüse, die unter der Erde wachsen, rote Rüben weiße F

sind er

Rechn.

Zwiebel, Radieschen und Meerrettich. Sie enthalten zwar alle etwas mehr Kohlenhydrat als die Blattgemüse, aber das Kohlenhydrat ist in einer wenig nutzbaren Form vorhanden.

Von den Obstarten sind die Preiselbeeren und Citronen diejenigen Früchte, welche nur wenig Kohlenhydrate enthalten. Alle übrigen Früchte dürfen nur bei einer entsprechenden Toleranz verordnet werden. Es ist sehr zu empfehlen einen Teil der tolerierten Kohlenhydrate in Form von Früchten zuzuführen, da die Früchte zum großen Teil Lavulose enthalten, die gut vertragen wird. Strengstens verboten sind aber in allen Fällen Weintrauben (24% Zucker), süße Äpfel, Feigen, Datteln und Bananen. Obstkonserven sind in der Regel mit Zucker eingekocht. Der Diabetiker soll von Kompotten nur die im Haushalt zubereiteten essen, von denen man sicher ist, daß kein Zucker zugesetzt wurde. Will man Kompotte essen, so kann dies durch Zusatz von Saccharin oder von Ersatzkohlenhydraten (Sionon) geschehen.

Kohlenhydratzulagen

Die Kohlenhydratzulage zur Grundkost kann in Form von Brot, Kartoffeln oder kohlenhydrathaltigen anderen Nahrungsmitteln geschehen. Die Zulage soll einsetzen, sobald die Entzuckerung durch die Grundkost erreicht ist. Eine

bei der Behandlung von mitteleuropäischen Diabetikern

Schreitet die Entzuckerung aber innerhalb kurzer Zeit rasch voran, so möchte ich bei weichendem Zucker auf die Gesamtketonkörper keinen großen Wert legen. Die Entzuckerung zur vollständigen Entzuckerung der Körper verschwinden sofort wieder, wenn nach erfolgter Entzuckerung Kohlen

zugestanden werden, daß eine derartige Praxis ambulant nicht durchzuführen ist. Der kranke zur erstmaligen Erforschung seiner Krankheit kommen und erst nach gekl.

Behandlung weitergeführt werden. Ist die Entzuckerung erreicht, so beträgt das Äquivalent von 10 g Kohlenhydrat am besten zunächst in Gestalt von Brot zu. Über die Art des Brotes, welches man dem Diabetiker gewähren soll, ist zu sagen, daß es zweckmäßig ist, Diabetikern mit großer Toleranz gewöhnliches, am besten geröstetes Weißbrot zu geben, bei Diabetikern mit niedriger Toleranz sind die nicht ausgemahlten Brote mit starkem Kleiegehalt vorzuziehen, da man entsprechend ihres niedrigen Kohlenhydratgehaltes etwas größere Mengen reichen kann. Man muß den Patienten eindringlich davor warnen, sog

Diabetikerbrot nach Beheben zu essen da alle Brote mehr oder minder einen Kohlenhydratgehalt von ca 50% haben Brote mit unter 50% Kohlenhydrat schmecken meist nicht mehr wie Brot und werden vom Diabetiker als Brotersatz nur ungern genommen

In 100 g s od enthalten	Eiwe ß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien	Einer WRT = 20 g Weiß brot entsprechen g
Gebäck					
Berliner Knuppel	57	10	600	277	20
Wasserwecken	61	04	511	230	20
Milchbrochen	70	04	565	265	22
Weißbrot fein	55	04	556	253	22
Pumperbrosel	72	05	698	310	18
Graham Weizenbrot	58	04	440	208	28
Roggenbrot	17	06	479	240	25
Pumpernickel	13	06	418	194	30
Simonbrot	60	09	500	238	25
Santabrot	46	06	374	176	32
Steinmetzbrot	95	04	429	221	28
Knackelbrot schwedisch	80	06	563	270	22
Weizenzwieback feiner	101	33	705	362	18
Haferzwieback	69	73	600	340	20

(Tabelle aus C v Noorden und S Isaac Die Zuckerkrankheit S 334)

Die sog Luftbrote bestehen aus Kleber und Weizenmehl Sie enthalten gewichtsmaÙig gerade soviel Kohlenhydrate als andere Kleberbrote Infolge ihrer besonderen Backart sind sie aber so leicht daÙ ihre Gestalt ein groÙeres Gewicht vortauscht und dadurch in einem Brochen viel weniger Kohlenhydrat enthalten ist als in einem gleich groÙen aber viel schwereren Brotgebäck Fur gewöhnlich empfiehlt es sich die Zulagen nach der Entzuckerung zunächst mit Grahambrot zu beginnen Erst nachdem groÙere Quantitäten von Kohlenhydraten in Gestalt von Grahambrot toleriert werden kann man Weißbrot und auch andere Kohlenhydratarten Kartoffeln Reis GrieÙ und Früchte zu legen An der Hand der kohlenhydratäquivalenztabelle ist dann nach fest gestellter Toleranz groÙerer Kohlenhydratmengen eine Abwechslung in die Zulagen zu bringen Es kann entsprechend des tolerierten Kohlenhydratwertes

Zucker nicht in zweckmaÙiger Weise ausgeglichen werden kann Am besten gibt man eine bestimmte Menge Brot und Kartoffeln oder eine bestimmte Menge Mehl zum Zubereiten von Eierspeisen und Kartoffeln oder Reis und Hülserfrüchte Bei leichten Diabetikern mit besonders groÙer Toleranz kann man zu diesen Kohlenhydratträgern noch Milch zulegen

Der Speisezettel von Leichterdiabetikern bei denen eine Toleranz von 100 und mehr Gramm Brot erreicht wurde ist sehr leicht zu variieren Es sei hier auf die ausgezeichnete Darstellung der diätetischen Materie im Lehrbuch von

wech
maß

schrittweisen Kohlenhydratzulagen wird bei stationärer Behandlung am raschesten die Entzuckerung herbeiführen und die Toleranz bestimmen lassen. Immer zuerst Toleranzbestimmung und dann erst Auswahl eines abwechslungsreichen Speisezettels.

Wilder¹⁴⁵ sucht die Grundkost in der Art festzustellen, daß er eine Tabelle aufstellt, aus der für eine Nahrung von bestimmtem Caloriengehalt der Gehalt an Kohlenhydrat, Eiweiß und Fett abgelesen werden kann. Wilder fußt bei der Aufstellung seines Schemas auf den von Shaffer, Woodyatt, Wilder und Winter¹⁴⁶ errechneten Normen, nach denen die Kost aufgeteilt wird in ketogene Substanzen (K) und antiketogene Substanzen (A). Ketogene Substanzen sind das Fett zu 90%, das Eiweiß zu 45%, antiketogen sind die Kohlenhydrate und das Eiweiß zu 55%. Eine Ketonurie wird dann verhindert, wenn $\frac{K}{A} < 2$ ist. Ein Molekül umgesetzter Traubenzucker wirkt gegen 2 Moleküle Acetessigsäure antiketogen. Es sei hier nicht näher auf die von den einzelnen Forschern auf

bestimmten Kostformen unterscheiden sich lediglich von den amerikanischen durch etwas reichlichere Fettzufuhr.

Diese Maßnahmen führen bei den leichten Diabeteskranken sehr rasch zu dem gewünschten Erfolg. Wie soll man aber die Diät gestalten, wenn nach einer acht bis zehntägigen Periode von Grundkost wohl der Blutzucker sinkt und die Zuckerausscheidung zurückgeht, aber gleichzeitig eine stärkere Ketonkörperausscheidung sich einstellt und eine vollständige Entzuckerung nicht durchführbar ist. Diese Gruppe von Kranken, welche wie wir bereits S. 348 besprochen haben, zu den mittelschweren Fällen gerechnet werden muß, wird man heute unbedingt mit Insulin behandeln. Auf die Insulinbehandlung sei später näher eingegangen. Es möge hier mehr aus didaktisch-historischen Gründen auf die Art und Weise, wie man vor der Insulinera verfuhr, näher eingegangen werden. Es sei aber nochmals betont, daß diese Kranken heute nicht mehr nur diätetisch, sondern lern diätetisch mit Insulin behandelt werden müssen.

Der Haferzweig

Entscheidung
m
er
ps

	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrat	Alkohol	Calorien
250 g Hafergrütze	95	17.75	161.95	—	800
70 g Butter	0.35	57.4	0.35	—	530
2 Eier	11	10.3	0.6	—	150
200 g französischer Rotwein	4.8	—	0.4	16.4	137
20 g Cognac	0.2	—	0.14	8.4	39.6
	41.35	81.45	166.74	24.8	1680.6

Als Hafer wird Hafermehl oder Haferflocken verwendet. Die Haferflocken

Haferl ost ohne Salzzutat bereitet wird da sonst sehr leicht infolge des im Kochsalz enthaltenen Na^+ Ödeme auftreten. Einen angenehmen Geschmack der

leistet wird 60—80 g Fett evtl noch weniger scheinen das richtige Maß zu sein.

Das Wesentliche der Hafertage ist der geringe Gehalt der Nahrung an Eiweißstoffen. Dazu kommt noch daß das Pflanzeneiweiß nach v Noorden viel

speicherten Eiweißes ungünstiger sein so daß tatsächlich Pflanzeneiweiß auf die Glucosurie weniger stark einwirken wird. Bedenken wir daß beim Diabetes kranken nur ein kleiner Teil der gereichten Kohlenhydratmengen beim Hafer

Pflanzen vorzukommen scheinen zurückzuföhren haben bisher kein Ergebnis gezeigt.

Die Hafertage wurden erstmals von v Noorden⁴⁷² in die Therapie eingeföhrt. Als Vorläufer der Hafertage ist die von A v During 1868 empfohlene Reiskur anzusehen die eine calorien- und eiweißarme gemischte Amylaceenkost darstellt. Merkwürdigerweise hat diese in ihren Grundzügen ausgezeichnete Vorschrift v Durings keinen Anklang gefunden obwohl sie den diätetischen Kenntnissen jener Zeit intuitiv weit voraussehte.

Kulz⁴⁷⁶ und Donkin haben in den 70er Jahren Milchtage zur Behandlung des Diabetes vorgeschlagen (Milchtage ca. 1000 ccm Milch jeden Tag). Diese Milchtage sind keine Kohlenhydrattage sondern im wesentlichen Eiweißkost mit etwas Milchzucker. Sie eignen sich nicht zur Behandlung von schwer Diabeteskranken. Die Bedeutung der Milchtage für Kreislaufinsuffiziente nicht aber für Kreislaufinsuffiziente Diabetiker ist inzwischen Allgemeingut geworden. Gleichzeitig mit der v Noordenschen Haferkur hat A Moscoe⁴⁷³ im Jahre 1902 eine Kartoffelkur empfohlen. Obwohl diese Kur jetzt so fast

der ist a hohe die gang
legt weniger Wert darauf daß eine Amylaceenkost in der Art der Hafertage in eine Standardkost interpoliert wird sondern daß sie als Dauerkost für schwere Diabetiker Verwendung finden soll. Falta läßt lediglich seine Mehlfрукte kost ein bis zweimal wöchentlich durch Gemüsetage unterbrechen und rat mit lortschreiten der diabetischen Erkrankung immer längere Perioden von Amyl

aceenkost einzuschalten. In diesen langen Perioden durfte eine gewisse Gefahr liegen, die in der auf die Dauer stark strapazierten Kohlenhydrattoleranz zu suchen ist. Im ubrigen mochte ich aber betonen, daß die Mehlfriichteernahrung von Falta bei mittelschweren Fallen sehr gute Resultate liefert.

Es seien drei Formen der von Falta⁴⁴ angegebenen Kost angefuhr. Es sei die erste Form, die zweite Form, die dritte Form.

a) Die Suppenkost

Sieben Suppen von je 30 g Weizenmehl, Hafermehl, Haferflocken, Grunkern, Reis, Grieß, Graupen, Erbsenmehl, Bohnenmehl, Linsenmehl, Maismehl, Harve, Tapioka oder Kartoffeln (100 g). Alle Amylaceen werden roh gewogen. Die Amylaceen werden in Kraftsuppe oder in Salzwasser (evtl. Zusatz von Fleisch extrakt) weich gekocht, zum Schluß werden 15–30 g Butter eingelassen.

Butter im ganzen 220 g

Reichlich Getranke: Wein, Kaffee, Tee, Kraftsuppe, Cognac usw.

30 g Luftbrot

b) Mehlspeisekost

Sieben Portionen Amylaceen (davon drei als Suppen, vier in Form von Brei, Teig- oder Backwaren).

Eine Portion = 30 g Weizenmehl, Hafermehl usw. wie bei a)

= 30 g getrocknete Linsen, Erbsen usw. als Brei

= 30 g Reis für Risotto (mit einigen Pilzen und sehr wenig Parmesan)

= 30 g Nudeln oder Makaroni

= 30 g Mais für Polenta

= 100 g Kartoffeln gekocht oder als Brei oder Bratkartoffeln

= 40 g Semmel

= 50 g Schrotbrot

Butter im ganzen 220 g

Reichlich Getranke wie bei a)

= 30 g Luftbrot

Die Amylaceen werden zweckmäßig auf den ganzen Tag verteilt, wie folgendes Beispiel zeigt:

6 Uhr morgens 100 g Reis, ein Glas Wein, Luftbrot und Butter, Wein, Suppe

10 Uhr morgens 100 g Reis, ein Glas Wein, Luftbrot und Butter, Tee mit 25 g Schrotbrot und Butter

6 Uhr abends Eine Suppe von 30 g Mehl, ein Glaschen Cognac

7 Uhr abends Ein Brei von 30 g Hulsenfruchten

8 Uhr abends 100 g Bratkartoffeln mit Butter, 1/4 Liter Wein

c) Amylaceengemisekost

Fünf Portionen Amylaceen (davon zwei als Suppen, zwei Portionen von Hulsenfruchten)

Gemuse wie bei strenger Kost

Butter im ganzen 220 g

Getranke wie bei a)

30 g Luftbrot

Folgende Verteilung hat sich als zweckmäßig erwiesen

1 Frühstück Kaffee oder Tee mit 25 g Schrotbrot und Butter

2 Frühstück. Feine Suppe von 30 g Hulsenfruchtemehl Luftbrot und Butter, ein Glas Wein
 Mittagessen. Feine Suppe mit 15 g Hulsenfruchtemehl eine Gemuseplatte, Risotto von 30 g Reis Luftbrot und Butter ein Glas Wein schwarzer Kaffee
 Nachmittags Kaffee oder Tee mit 25 g Schrotbrot und Butter
 Abends Eine Suppe mit 15 g Hulsenfruchtemehl Gemuse mit 100 g Kartoffeln Luftbrot und Butter ein Glaschen Cognac $\frac{1}{4}$ Liter Wein
 Es ist darauf zu achten daß die Menge der Gemuse 600 g (roh) nicht übersteigt und daß nur wenig oder gar keine eiweißreichen Gemusesorten verabreicht werden

Die Hafertage v Noordens erscheinen uns im Rahmen der auf den einzelnen Fall besonders berechneten Standardkost für die Entzuckerung des Patienten am vorteilhaftesten. Wir haben oben (S 402) ausgeführt daß wir bei mittelschweren Diabeteskranken die auf Standardkost einen stärkeren Anstieg der Ketonkörper zeigen und nicht vollständig entzuckern zunächst einen Hafertag einschalten. Beim mittelschweren Diabetiker ist es nicht zweckmäßig zwei drei und mehr Hafertage aufeinander folgen zu lassen. Wir verfahren in Anlehnung an die v Noordensche Vorschrift in der Weise daß wir nach dem ersten Hafertag nunmehr einen Hunger und einen Gemusetag folgen lassen dann wieder zwei bis drei Tage Standardkost reichen. Im weiteren Verlauf der Kur wird nach zwei bis drei Standardtagen ein Hafertag eingeschoben den wir mit einem Hunger und einem Gemusetag einrahmen so daß eine derartige Schaukelkost sich in folgender Art gliedert zwei bis drei Standardtage Hungertag Hafertag Gemusetag zwei Standardtage Hungertag Hafertag Gemusetag (vgl untenstehende Tabelle n Abb S 332)

Tabelle (nach Thannhauser und Tischhauser)

Datum	Kostform	Calorien	Eiweiß		Fett	C hydrat	Von den Gesamtcaldorien machen in % aus			Körp- gewic kg
			g	g			Eiweiß	Fett	C hydrat	
6 VII	—	2291.7	70.4	142.0	150.3	—	—	—	—	—
7 VII	—	1692.2	58.7	123.2	71.3	—	—	—	—	—
8 VII	—	1707.2	63.9	123.3	66.5	—	—	—	—	—
9 VII	—	1740.7	68.9	131.7	49.2	—	—	—	—	—
10 VII	—	1839.6	66.3	132.3	61.6	—	—	—	—	—
21 VII	Hungertag	69.0	—	—	0.1	—	—	—	—	38.5
22 VII	Hafertag	1830	49.6	98.2	163.9	—	—	—	—	36.5
23 VII	Hungertag	84.0	1.6	0.1	1.6	—	—	—	—	36.0
24 VII	Hafertag	1830.5	49.6	98.2	163.9	—	—	—	—	36.0
25 VII	Gemusetag	1870.5	48.6	98.2	163.9	8.7	1.1	—	—	35.5
26 VII	Gemusetag	1815.0	34.8	150.0	163.9	12.3	49.8	—	—	33.0
27 VII	Gemusetag	1870.5	48.6	98.2	163.9	12.3	49.8	3.8	—	34.0
28 VII	Strenger Tag	1815.0	34.8	150.0	163.9	8.8	49.8	3.8	—	34.0
29 VII	Strenger Tag	1800.0	36.7	152.1	41.1	8.8	49.8	3.8	—	34.0
30 VII	Hungertag	69.3	—	—	55.9	9.1	76.2	9.0	—	34.5
31 VII	Hafertag	1810.0	69.1	144.6	30.2	17.4	74.6	12.0	—	35.0
1 VIII	Hafertag	91.0	3.2	0.3	31.7	17.4	74.6	6.7	—	35.0
2 VIII	Gemusetag	1257.4	37.8	0.3	3.1	17.5	74.2	7.0	—	34.5
3 VIII	Gemusetag	1257.4	37.8	0.3	3.1	17.5	74.2	7.0	—	34.5
4 VIII	Strenger Tag	1961.3	27.3	101.9	111.4	11.9	41.1	3.4	—	37.8
5 VIII	Strenger Tag	1961.3	27.3	101.9	111.4	11.9	41.1	3.4	—	37.8
6 VIII	Hungertag	1279.6	49.1	97.8	33.4	10.1	76.8	10.2	—	34.5
7 VIII	Hafertag	1246.6	49.6	97.7	23.0	11.1	70.9	10.5	—	34.5
8 VIII	Hafertag	64.5	3.2	0.3	21.1	17.7	70.6	7.1	—	36.0
9 VIII	Gemusetag	116.8	22.0	50.6	3.0	22.8	4.3	18.6	—	36.5
10 VIII	Gemusetag	116.8	22.0	50.6	3.0	22.8	4.3	18.6	—	36.5
		982.0	2.5	78.4	85.0	10.6	49.6	3.9	—	36.5
		991.0	2.1	80.8	27.7	10.5	74.2	11.2	—	37.0
					27.2	10.3	75.5	10.9	—	37.0

Tabelle (nach Tannhauser und Tischhauser [Fortsetzung])

Datum	Kostform	Calorien	Eiweiß g	Fett g	C hydrat g	Von den Gesamtkalorien in % aus			Körper- gewicht kg
						Eiweiß	Fett	C hydrat	
11 VIII	Strenger Tag	911.1	37.9	69.3	19.6	19.0	70.4	8.5	37.5
12 VIII		919.1	38.3	69.4	20.3	19.1	70.2	8.8	37.0
13 VIII	Hungertag	93.0	3.2	0.3	3.1	14.8	7.8	12.5	36.5
14 VIII	Hafertag	1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	35.0
15 VIII		1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	36.5
16 VIII	Gemusetag	1251.5	27.3	101.9	32.0	10.0	75.7	10.2	36.0
17 VIII		1261.3	27.8	104.2	33.4	10.1	76.8	10.5	36.5
18 VIII	Strenger Tag	1279.6	49.1	97.6	23.0	17.6	70.9	7.1	36.5
19 VIII		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	37.0
20 VIII	Hungertag	99.0	3.2	0.3	3.1	14.8	2.8	12.5	37.0
21 VIII	Hafertag	1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	36.5
22 VIII		1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	37.5
23 VIII	Gemusetag	1251.5	27.3	101.9	32.0	10.0	75.7	10.2	37.3
24 VIII		1261.3	27.8	104.2	33.4	10.1	76.8	10.5	37.3
25 VIII	Strenger Tag	1279.6	49.1	97.6	23.0	17.6	70.9	7.1	37.0
26 VIII		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	37.3
27 VIII	Hungertag	99.0	3.2	0.3	3.1	14.8	2.8	12.5	37.0
28 VIII	Hafertag	1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	35.0
29 VIII		1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	35.0
30 VIII	Gemusetag	1251.5	27.3	101.9	32.0	10.0	75.7	10.2	35.3
31 VIII		1261.3	27.8	104.2	33.4	10.1	76.8	10.5	35.0
1 IX	Strenger Tag	1279.6	49.1	97.6	23.0	17.6	70.9	7.1	35.3
2 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	35.3
3 IX	Hungertag	99.0	3.2	0.3	3.1	14.8	2.8	12.5	35.0
4 IX	Strenger Tag	1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	34.5
5 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	34.5
6 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	33.5
7 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	32.8
8 IX	Hafertag	1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	32.5
9 IX		1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	33.0
10 IX		1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	33.3
11 IX		1257.4	32.8	66.4	111.4	11.9	49.1	35.4	33.5
12 IX	Strenger Tag	1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	33.5
13 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	33.0
14 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	33.0
15 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	33.0
16 IX		1286.6	49.6	97.7	24.1	17.7	70.6	7.4	33.0

Hungertage Die Hungertage sind von Cantani³³⁷ eingeführt worden. Aber erst Naunyn³³⁸

Diabetiker
bekommt
tatsächlich
beim Ge-
dertfältige

Beobachtung gesicherte Tatsache kann nur dadurch erklärt werden daß im Hunger beim Diabetiker der Bestand an Leberglycogen geschont wird. Diese paradoxe Erklärung dürfte aber insofern berechtigt sein als durch die Calorien einschränkung besonders durch die Einschränkung von Fett und Eiweiß ein Abbau gewisser Aminosäuren und andererseits aber aus dem im

solchen Hungertag durfte zum größten Teil durch Körperfett abgedeckt werden
 Vorbedingung für einen Hungertag ist vollständige Körperruhe
 An einem derartigen strengen Hungertag reichen wir 500 ccm Kaffee oder
 Tee zwei Glas Cognac ein Glas Rotwein
 Bei milderer Form des Hungertages gibt man noch 200—300 g Gemüse mit
 20 g Fett zu

Es ist nicht zweckmäßig direkt auf den Hungertag wieder die volle strenge
 Standardkost folgen zu lassen. Wir geben in der Regel nach dem Hungertag
 einen Hafertag man kann auch nach dem Hungertag einen Gemusetag setzen
 Die zweifellos richtige Erkenntnis daß im Hunger die Stoffwechsellaage am meisten Allend at
 gebessert wird ist in den letzten Jahrzehnten in Amerika zu einer Methode der
 Diabetesbehandlung ausgebaut worden. Das Prinzip der Allenmethode ist die
 dauernde Unterernährung. Eine derartige Allenkur wird mit drei bis vier Fast-
 tagen eingeleitet soll aber bei dauernder Glucosurie auf die doppelte Anzahl von
 Fasttagen gebracht werden. Ist auf diese Weise Hyperglucämie Glucosurie und
 Ketonurie beseitigt d. h. ist wenigstens nach Beseitigung der Glucosurie auch die
 Ketonurie auf nie lere Werte herabgegangen so wird die Diät wieder aufgebaut
 indem täglich ca 200—300 g Gemüse gegeben werden denen man Fett aber
 nicht größere Mengen als 50—60 g zusetzt. Eier werden vorsichtig eins bis zwei
 zugelegt. Ist auf diese Weise die Zucker und Ketonkörperausscheidung beseitigt
 so gibt man allmählich etwas Kohlenhydrat zu. In untenstehender Tabelle
 sind die Calorienmengen welche Joslin⁴⁷⁵ der ebenso wie Allen⁴⁷⁶ mit dauern-
 der Unterernährung behandelt zusammengestellt

Tägliche Nahrungseinfuhr im Durchschnitt													
Kur dauer Tage	Gewichts- verlust kg	Erst Woche						Letzte Woche					
		K	H	F	P	Alk	Cal	K	H	F	P	Alk	Cal
33	3.1	10	17	11	2	243	4	26	54	76	1	002	18
23	2.9	10	24	1	1	234	4	43	60	82	4	1151	21
28	1.6	27	24	16	1	3.6	9	43	60	90	3	1939	23

Allen⁴⁷⁶ und Joslin⁴⁷⁵ unterscheiden sich in ihrer Kostvorschrift von den
 in Europa üblichen Behandlungsmethoden nicht nur durch die abnorm niedere
 Calorienzufuhr sondern auch durch die geringen Fettgaben. Sie fürchten die
 Fette als Quelle der Ketonkörper. Zweifellos sind die Fette die wesentlichsten
 Ketonbildner. F₂ hat sich aber gezeigt daß die Ketonkörperbildung aus Fett
 nur dann hohe Grade annimmt wenn eine große Menge Eiweiß in der Nahrung
 gereicht wird. Innerhalb des Calorienbedarfs und besonders bei gleichzeitiger
 starker Eiweißbeschränkung bewirken größere Fettgaben nur in geringem
 Grade einen Anstieg der Ketonkörper im Harn. Die günstige Wirkung einer
 Gemusefettkost wie sie Petrón zur Behandlung schwerer Diabetesfälle empfohlen
 hat ist der eindeutige Beweis für diese Auffassung. Zweifellos ist die dauernde
 Unterernährung nach Allen und Joslin ein ausgezeichnetes Mittel um einen
 Diabeteskranken zu machen und acetonefrei zu machen. Die Aufgabe des Arztes
 bei der Behandlung von Diabeteskranken ist es aber nicht einseitig die Behand-
 lung des Patienten in der Weise durchzuführen daß man nur auf den Blutzucker
 und Urin achtet und die Gesamtpersonlichkeit außer acht läßt. F₂ ist mindestens
 ebenso wichtig, einen Zuckerkranken als Glied der menschlichen Gesellschaft
 arbeitsfähig und berufstätig zu halten als ihn vollständig zuckerfrei zu machen
 dabei aber seinen Kräftezustand durch dauerndes Hungern so zu untergraben
 daß er aus Erschöpfung arbeitsunfähig wird. Es ist ein Zerrbild der ärztlichen
 Kunst den Kranken zuckerfrei körperlich zugrunde gehen zu lassen. Hüften wir

uns vor derartigen Übertreibungen der Unterernährung, bedenken wir aber immer, daß die Behandlung ist und der dauernden

Erörterungen S. 329 über Calorietoleranz) Zweifellos gebührt Allen und Joslin trotz ihrer extremen Forderung das Verdienst, den großen Wert der Unterernährung wieder propagiert und die vergessene Lehre Bouchardats und Naunyns „mauger le moins possible“ als Hauptgrundsatz der Diabetiker kost wieder eingeführt und vertreten zu haben

Gemusetage

Die Gemusetage wurden wie die Hafertage von v. Noorden in die Diabetestherapie planmäßig eingeführt. Die Hauptbedeutung eines richtigen Gemusetages liegt in der Eiweißarmut der Kost und in dem relativ geringen Caloriengehalt des Gemuses. Die ursprüngliche Vorschrift v. Noordens

Gewöhnliche Gemusetage mit Eiern und Fett

Die Nahrung wurde frei gewählt aus

Kaffee, Tee oder Rahm nach Wunsch Saccharin

Fleischbrühe, Gemusebouillon

Vier ganze Hühnerereier sechs Eidotter

Gemüse (insbesondere Spinat, Blattkohl, Sauerkraut, Kochsalat, Kochendivien, Spargel, Tomaten)

Salat aus Kopfsalat, Gurken, Tomaten

Butter, Knochenmark, Pflanzenöl nichtdurchwachsener Speck

Kaviar (bis 50 g)

Essig, Citrone, Citronensäure

Alkalische Mineraltafelwasser

Wein, Brantwein nach besonderer Vorschrift

(Luftbrot, je nach Erlaubnis, bis Maximum = 50 g)

hat im Laufe der Zeit eine wesentliche Wandlung erfahren, indem v. Noorden selbst und die meisten Autoren mit dem Eiereiweiß stark zurückgegangen sind. Der Gemusetag setzt sich nach unseren Erfahrungen am besten folgendermaßen zusammen

1 Frühstück Tee mit einem Ei

2 Frühstück 200—300 g Gemüse (Spinat Wirsing, Kohlarten mit Einschuß von Sauerkraut)

Mittagessen Leere Fleischbrühe, 300 g Gemüse oder Salate (grüner Kopf, Tomaten, Spargelsalate)

Zu den Gemüsen 70—80 g Butter auf den ganzen Tag verteilt

Nachmittags Tee mit Cognac

Abendessen Fleischbrühe und 300 g Gemüse oder Salate, ein Ei ein Glas Rotwein

Die Gemüse und Salatmengen können sich wechselseitig vertreten, d. h. bei besonderer Vorliebe kann nur Salat oder Gemüse gegessen werden

Die Gemusetage können als Gemüseverpflegung der Zuckerkranken zum dauernden Kostregime gemacht werden. Kolisch⁴⁷⁶ war wohl der erste, der eine vegetabilische eiweißarme Diät mit einem geringen Caloriengehalt zur systematischen Ernährung der Diabetiker anempfahl. Kolisch wies auch darauf hin, daß man die Gemüsekost durch Zulage von Amylaceen ergänzen könne und Perioden einer gemischten Kohlenhydratgemüsekost zweckmäßig einführe. Auf diesen Anregungen von Kolisch baut sich das Faltasche⁴⁷⁴ Amylaceenregime auf. Auch die Kost von Petren⁴⁷¹, über die wir bereits gesprochen haben, ist eine Gemüsefettkost für schwere Diabetiker. Will man nach dem Vorgange

von Kolisch und Petren die Gemusefettkost längere Zeit hindurch geben, so ist nach dem Vorschlage von Petren die gleichzeitige Zufuhr von reichlich Fett sehr wünschenswert um die nötige Calorienzufuhr zu gewährleisten. Nach

Es möge
gibt, bei
denen größere Fettgaben die Zuckerausscheidung heraufsetzen. Es bedarf aber einer sorgfältigen, abwechslungsreichen Zubereitung der Gemusefettkost, um den Patienten nicht überdrüssig werden zu lassen. Es sei auch hier auf die Vorschriften in dem kleinen Buchlein von C. v. Noorden und Isaac hingewiesen.

Bei mittelschweren Diabetesfällen kamen wir namer mit der oben angegebenen Wechseldiat aus, ohne lang dauernde Perioden von calorienarmen Gemusetagen oder von calorienreichen Petrenperioden einzuschalten. Anders ist es bei Schwerdiabeteskranken. Diese Patienten reagieren auf unsere Standardkost mit einer persistierenden Zuckerausscheidung mittlerer Höhe, d. h. sie bilden reichlich Zucker aus Eiweiß und scheiden diesen aus. Gleichlaufend mit diesem Extrazucker aus Eiweiß steigt auf die Standardkost auch die Ketourie an und kann Werte von 20—30 g Ketonkörper schon nach zwei bis drei Tagen erreichen. Diese hohen Ketonkörperzahlen zeigen eindeutig die schlechte Stoffwechsellage des Patienten, sie sind aber nicht immer ein Zeichen für ein drohendes Koma. Bei diesen Schwerdiabeteskranken haben wir die gleiche Wechseldiat dann an

Natriumbicar-
bonat

heßen dem Hafertag einen Hungertag und zwei bis drei Gemusetage folgen. Auf diese Weise wurde unsere Standardkost nur an wenigen Tagen gereicht. Das Schema der Wechselkost für einen Schwerdiabeteskranken war in folgender Weise zu formulieren: zwei bis drei Hafertage, Hungertag, zwei bis drei Gemusetage, zwei Standardtage, Hafertage usw. Diese haferreiche Kost

Diese Art der Diätetik beim schweren Diabetiker ist heute glücklicherweise durch die Einführung des Insulins überwunden. Sie hat mehr oder minder nur mehr theoretisches Interesse, denn jeder mittelschwere oder schwere Diabetiker sollte mit Insulin behandelt werden. Es gibt aber auch heute noch Patienten die sich absolut gegen das Insulin stemmen und eine Insulintherapie verweigern. Bei diesen Kranken muß man auf das alte Kostschema zurück-

Vor der Einführung des Insulins war das Unangenehme jeder diätetischen Behandlung die relativ geringe Zufuhr von Kohlenhydraten. Es fehlte daher nicht an Versuchen ein Kohlenhydrat oder einen Kohlenhydratabkömmling zu finden, der vom Diabetiker besser toleriert wurde als Nahrungszucker und Stärke d. h. aus dem der Diabetiker leichter als aus diesen Stoffen Leberglycogen machen konnte. Bereits Boucharlat hat darauf hingewiesen, daß Lävulose vom Diabetiker besser toleriert wird und leichter Leberglycogen entstehen läßt.

Fruktose
kohlenhydrate

als andere Zuckerarten. In der Tat sieht man, daß Leichtdiabeteskranke Lavulose ohne Zuckerausscheidung ertragen. Man kann ungefähr sagen, daß zu nächst die doppelte Menge von Lavulose im Vergleich zum Traubenzucker ertragen wird. Gibt man aber auch Leichtdiabeteskranken längere Zeit Lavulose in größeren Mengen, so sieht man, daß auch die Toleranz für Lavulose absinkt und Glucosurie auftritt. Allerdings erreicht die Glucosurie niemals so hohe Grade wie bei gleicher Traubenzuckergabe. C. v. Noorden²¹⁷ sagt, man solle auch beim Leichtdiabetiker von Lavulosegaben absehen, sofern sie nicht über 150 g Weißbrot vertr.

zum Süßen in ξ von Obst kann man bei dieser .. zuführen. Bei mittelschweren und besonders bei schweren Diabetikern sieht man keinen nennenswerten Unterschied gegenüber der Toleranz von Stärke und anderen Zuckerarten. Bei Schwerdiabeteskranken wird in der Regel die gesamte Lavulosemenge als Traubenzucker ausgeschieden (Falta). Man hat versucht, mit der Lavulose Schokolade und Sußgebäck zu machen (Stollwerck), die sehr wohl schmecken. Diese lavulosehaltigen Nahrungsmittel sind nur bei Leichtdiabeteskranken erlaubt. Das Polysaccharid der Lavulose, das Inulin, ist eine starkeartige Substanz, die sich in den Wurzeln von gewissen Compositen findet. Alantwurzeln, Dablenknollen und auch Lowenzahnwurzeln enthalten in der Trockensubstanz ca 40% Inulin, Topinambur nur 15% (V. Grafe^{67a}). Die Analysen von Topinambur von verschiedenen Autoren stimmen nicht ganz überein. Topinambur ist die gebräuchlichste Form der Inulinanreicherung. Die Höhe der Verträglichkeit ist immer von Fall zu Fall zu entscheiden und die jeweilige Toleranz auch für inulinhaltige Knollen auszuwerten.

E. Grafe⁷ hat gefunden, daß gerösteter Zucker vom Diabetiker besser toleriert wird. Der entstehende Caramelzucker scheint eine Form des Kohlenhydrats zu enthalten, die leichter in Glucogen übergeht. Von E. Merck wird ein Traubenzuckercaramel unter dem Namen Caramose hergestellt, die je nach der Toleranz einer Diabetikerkost zugelegt werden kann. Einseitige Caramelernährung an Stelle von Hafertagen hat sich nicht bewährt, da bei großen Gaben sehr häufig Durchfälle auftreten. In der Regel kann man mit einigen Tropfen Opium die Durchfälle hemmen, muß aber einige Tage mit der Caramelzufuhr aufhören. Der calonsche Wert des Caramels ist für 1 g 4,3 bis 4,6 Cal (Grafe⁷). Das Caramelisieren von Mehlen wurde ebenfalls von Grafe⁷ und seinen Mitarbeitern versucht, jedoch ist es technisch viel schwerer durchzuführen als das Rosten von Zucker. Der Geschmack leidet durch die Verkohlung. Unter Umständen kann die Gabe von Caramel bei leichten und mittelschweren Diabetikern die Kost variabler machen. Jedoch hat sich auch hier bei dauerndem Gebrauch sehr oft entgegen dem anfänglichen Befund bei dem gleichen Kranken leichte Zuckerausscheidung eingestellt. Trotzdem ist die Caramelisierung oder vielmehr das fertige Präparat Caramose bei leichten und mittelschweren Fällen anzuempfehlen.

Untersuchungen über die Rostprodukte des Zuckers wurden in letzter Zeit von Pictet und seinen Mitarbeitern durchgeführt. Bei der Röstung von Zuckeranhydride entstehen, die Glucosar dieser Glucosane, die sowohl aus Lavoglucosan entstehen, s. S. 246 (Pictet, Karrer). Da man die auf die Glucosurie günstige Wirkung des Caramels auf die Entstehung derartiger Glucosane zurückführte, versuchte man diese Substanzen bei Diabeteskranken zu geben. Nachdem Grafe und E. v. Schroder⁷ gezeigt haben, daß der Gesunde nach Verabfolgung von 20–30 g Lavoglucosan nur 5% im Harn wieder

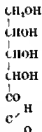
ausscheidet, zeigten auch Versuche an Diabetikern die gute Verträglichkeit des Lavoglucosans bei gleichzeitiger Verminderung der Glucosurie und Sinken des Blutzuckers

... vertigte konnte Nonnen
... ohl auf die Ketonkörper-
... Polymerisationsprodukte
... tersucht (J Kerb⁴⁸⁰) Sie

zeigten eine sehr günstige Wirkung auf Zuckerausscheidung und Ketonurie. Das Tetraglucosan wird unter dem Namen Salabrose in den Handel gebracht. Allerdings ist der Preis der Salabrose so hoch, daß sie als dauerndes Nahrungsmittel nicht in Frage kommt. Der Geschmack der Salabrose ist zwar etwas süßlich, in größeren Mengen aber auf die Dauer nicht angenehm. Bei leichten und mittel-
... lenklich bei schweren Fällen
... lung nicht hoch zu sein. In

... übergeben (J Kerb und
C Schilling⁴⁸⁰, M Nothmann und J Kubnau⁴⁸²) steht noch zur Diskussion. Die Auffassung, daß die die Glucogensynthese bewirkende Anhydrierung des Zuckers durch die Darreichung derartiger Anhydrozucker wie der Glucosane erleichtert wird, ist unbewiesen, wie überhaupt noch zur Diskussion steht, inwieweit die Glucosane analog den Kohlenhydraten im intermediären Stoffwechsel abgebaut werden. Es wäre aber ein Gewinn, Diabetikern kohlenhydratähnliche Nahrungsmittel verabfolgen zu können, die entsprechend ihrem Caloriengehalt verwertet werden, ohne die Kohlenhydrattoleranz zu belasten.

Von dem Gedanken ausgehend, daß ein Zucker, der gleichzeitig Keton und Aldehyd ist, leichter im diabetischen Organismus verwertet wird, versuchten Thannhäuser und Jenke⁴⁸³ aus dem Osazon der Phenylhydrazinverbindung des Traubenzuckers und der Lavalose das entsprechende Osazon darzustellen.



Die Darstellung des Osazons gelingt leider nicht in kristallisierter Form. Man muß sich mit einem Syrup begnügen, der bei der Zersetzlichkeit des Osazons auch andere Substanzen enthält. Der Geschmack dieses Syrups ist süßlich-sauer. Er geht bei leichten und mittelschweren Diabetikern nicht in Zucker über und zeigte gute antiketogene Eigenschaften. Die Einführung in die Therapie erschien aber nicht zweckmäßig, da bei längerem Gebrauch die Patienten diesen Syrup nur ungern wegen des eigentümlichen Geschmackes, der nicht zu beseitigen war, nahmen.

Nach Angaben von S Isaac⁴⁸⁴ stellten I G Farbenindustrie, Höchst, eine Triose, das Dioxyceton her und brachten es als Oxantin in den Handel. Der



Geschmack des Oxantins ist eigentümlich süßlich kalt. Auch das Dioxyceton zeigt gute Einwirkung auf die Ketonurie und geht bei leichten und mittelschweren Fällen nicht in den Harn als Zucker über. Die geeignete Tagesmenge ist 50 bis 80 g. Das Oxantin konnte sich wegen der teuren Herstellungskosten nicht als Nahrungsmittel emburgern, obwohl seine antiketogene Wirkung von verschiedenen Autoren bestätigt wurde.

Von der Überlegung geleitet, daß ein billiges Kohlenhydratahnliches Nahrungsmittel, das einerseits Süßkraft, andererseits gute calorische Ausnutzbarkeit besitzt, führten Thannhanser und K. H. Meyer¹¹³ den Sorbit, den Alkohol der Glucose, als Kohlenhydratersatz in die Diabetestherapie ein. Der Sorbit wird unter dem Namen Sionon von den I. G. Farben hergestellt. Der große Vorteil des Sorbits ist sein angenehmer süßer Geschmack und seine leichte Verwendbarkeit zur Herstellung verschiedener Süßspeisen. Das Sionon wird vom Gesunden bis auf kleine Mengen vollständig ausgenutzt und erscheint nur in geringen Quantitäten im Harn. Beim leichten und mittelschweren Diabetiker wird die Glucosurie nicht nennenswert gesteigert. Bei einer Gabe von 60 g täglich über lange Zeit hindurch sieht man einen Anstieg von höchstens 2–3 g Zucker im Tag. Verwunderlicherweise geht auch das Sionon, obwohl es kein eigentlicher Zucker, sondern nur ein sechswertiger Alkohol ist, beim Schwerdiabetes kranken zum großen Teil in Zucker über und erscheint als Harnzucker. Die bessere Verträglichkeit des Sionons gegenüber den Aldehyd- und Ketozuckern scheint darin zu beruhen, daß aus Sionon leichter Glucogen gemacht wird als aus gewöhnlichem Zucker. In dieser Eigenschaft scheint es der Lavulose überlegen. Für den mittelschweren Diabetiker ist in dem Sionon ein Nahrungsmittel gefunden, das entsprechend seinem Brennwert als Calorientrager in Frage kommt, ohne die Zuckertoleranz zu mindern. Die Darreichung des Sionons ge-

zu halten wie bei
bei leichten und
zuführen, der die Schwierigkeit der Kohlenhydratentziehung erleichtert. Bei der Entzuckerung legen wir von Anfang an zu unserer Standardkost 40–60 g Sionon zu, das in Form von Limonaden, Tee oder als Zusatz zu Speisen genommen wird, und vermeiden auf diese Weise ein Auftreten oder ein stärkeres Ansteigen der Ketonkörper. Das Sionon läßt sich mit Früchten verköchen und mit Eiweiß verbacken. Eine Reihe erprobter Rezepte liegt den Packungen bei.

Die ganze Frage des Anwendungsgebietes der Ersatzkohlenhydrate ist eigentlich durch die Insulintherapie überholt. Das Anwendungsgebiet der Ersatzkohlenhydrate sind eigentlich nur die Diabeteskranken, welche noch eine ziemliche Toleranz haben und kein Insulin bedürfen. Hier leisten sie gute Dienste.

Insulin-
behandlung.

Seit der Darstellung des Insulins durch Banting und Best²²⁹ besitzen wir ein Mittel, das uns gestattet, den Diabetes mellitus atologisch zu behandeln. Wir führen dem Diabeteskranken dasjenige Hormon parenteral zu, welches bei dieser Krankheit in ungenügender Menge durch den Inselapparat des Pankreas erzeugt wird und können dadurch die Funktionsminderung, welche in erster

spaltung. Aus diesem Grunde (bereits S. 299 besprochen) muß man das Pankreasbormon parenteral geben, da es sonst innerhalb des Magen-Darm-Kanals

der Zersetzung anheimfällt. Die Versuche, das Insulin außerhalb des Magen-Darm-Kanals von der Haut oder Schleimhaut aus zur Resorption zu bringen, haben zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt, so daß man bis heute für die Insulintherapie lediglich auf die subcutane Injektion des Hormons angewiesen ist. Bei der Schonung eines großen Teils der Kranken dauernd Einspritzungen zu erhalten oder sich selbst zu verabreichen ist eine Schwierigkeit der Insulinbehandlung gegeben, die manchmal durch den Patienten führt. Die heute die einzig zuverlässige Erscheinungen auch des schwersten Diabetes meistern kann.

Zunächst ist die Frage zu erörtern, sind alle Diabeteskranken mit Insulin zu behandeln. Diese Frage muß entschieden verneint werden. Gelingt es einem Patienten ohne Insulin zu entzuckern und seine Toleranz ertraglich zu gestalten (ertraglich würde heißen 50 g und mehr Brutzulage = 30 g Kohlenhydrat), so

nicht angezeigt erscheint. Sehr viele Autoren sind nicht der Ansicht, daß man Leichtdiabeteskranke ohne Insulin behandeln soll. Sie gehen von der Ansicht aus, daß auch bei diesen Kranken eine Insulinbehandlung nicht nur die Möglich-

ohne Insulin lassen

W
b
S
mäßig festzulegen. Wir halten es nicht für richtig, dem Patienten, ohne seine

empfundene als zunächst auf eine calorienarme Standardkost gesetzt zu werden. Wie eine genaue so dürfte auch unbedingt

die Toleranz weniger als 50 g Weißbrotäquivalente beträgt, so geben wir immer Insulin mit entsprechenden Kohlenhydratzulagen. Die Dosierung des Insulins geschieht in der Weise, daß für 15–20 g Harnzucker eine Insulineinheit gespritzt werden soll. Bei Leichtdiabeteskranken ist das Insulinäquivalent höher

Harnzucker bei Standardkost vornehmen, so wurde man zu leicht Gefahr laufen, hypoglykämische Zustände zu bekommen. Aus diesem Grunde ist es nötig, gleich

en und diese
Scheidet ein
aus, so gibt

man nicht zehn Einheiten sondern rechnet 15—25 Minuten nach der Insulinspritze eine Kohlenhydratmahlzeit, die aus 50 g Haferflocken oder Brot = 30 g Kohlenhydrat entsprechend, besteht. Durch die Kohlenhydratzulage ist es nötig mehr Insulin zu geben als dem Harnzucker entsprechen würde. In dem angezogenen Falle wurden also für den Harnzucker zehn Einheiten und für die Kohlenhydratzulage (für je 3 g Zulage eine Insulineinheit) noch weitere zehn Einheiten im ganzen also zwanzig Einheiten erforderlich sein. Die erforderliche Insulinmenge muß also den Harnzucker bei zuckerfreier Kost und die für die

Man kann im all
en, daß für 15—2 g
einheit, für die

Kohlenhydratzulage für je 3 g Kohlenhydrat eine Insulin einheit benötigt wird. Es wird auf diese Weise sehr oft gelingen, die Insulindosis richtig zu treffen. Gelingt dies nicht und wird weiterhin noch Zucker ausgeschieden so muß man entweder mit der Insulindosis steigen oder die Kohlenhydratzulage reduzieren. Beim Einstellen des Patienten auf die richtige Insulinmenge ist es nicht zu empfehlen, unter die Kohlenhydratzulage von 50 g Hafer oder Brot herunterzugeben. Bei persistierender Zuckerausscheidung ist es richtiger mit der Insulingabe langsam um fünf Einheiten pro dosi in die Höhe zu gehen bis die Zuckerausscheidung verschwindet. Es ist nicht ratsam die Insulinmenge beim Einstellen des Patienten täglich zu variieren. Man läßt den Patienten am besten zwei bis drei Tage bei der gleichen Insulindosis und steigt erst dann mit dem Insulin an wenn die Zuckerausscheidung konstant ist. Ein Beispiel möge dies illustrieren.

Kostform	Harnzucker g	Gesamt acetone körper im Harn g	Blutzucker mg %	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrat g	Calorien	Insulin Einheit
Vollkost	114.8	0.42	192	75.4	142.0	155.3	2291.7	—
1 Standardkost	74.8	1.48	188	69.7	127.9	0.94	1541.4	—
2	50.9	2.36	—	69.7	127.9	0.94	1541.4	—
3	23.3	2.64	154	69.7	127.9	0.94	1541.4	—
4	15.2	2.82	—	69.7	127.9	0.94	1541.4	—
5	15.0	3.24	160	69.7	127.9	0.94	1541.4	—
	7.1	+	152	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	4.6	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	3.2	0	159	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	1.8	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	1.2	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	1.3	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
Standardkost	0.4	0	151	75.35	130.9	33.44	1728.9	20
+ 50 g Haferflocken	0.1	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	+	0	154	75.95	130.9	33.44	1728.9	25
	0	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	25
	0	0	149	75.95	130.9	33.44	1728.9	25
	0	0	156	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	0	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß man versuchen muß, nach erzielter Entzuckerung mit der Insulinmenge zurückzugehen. Man sieht dann sehr oft, daß man mit kleineren Insulinmengen auskommt, als man sie anfänglich bei der Entzuckerung benötigte.

Bei einer Insulinspritze geht man nicht gern über 20 Einheiten und verlegt besser eine zweite Injektion nach 12 Stunden wie dies an einem weiteren Beispiel

Die Kohlenhydrat-
Kohlenhydratzulage
m ausgeschieden so

geringe Zuckerausscheidung bestehen so ermittelt man durch 8stündiges Fraktionieren der Urnportionen zu welcher Tageszeit die Zuckerausscheidung stattfindet und legt entsprechend Insulin zu. Werden nur 1–5 g Zucker ausgeschieden so geht man mit der Kohlenhydratzulage zurück. Ein Beispiel möge diesen Fall illustrieren

Kostform	Harzucker	Gesamt azeton körper im Harz	Blutzucker	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrat	Calorien	Insulin
	g	g	mg ⁺	g	g	g		Einheit
Vollkost	212	0.45	352	130.0	200.0	180.0	3090.0	—
1 Standardkost	120.4	2.8	181	61.7	127.9	0.94	1511.4	—
2	74.0	5.4	—	69.7	127.9	0.94	1511.4	—
3	40.9	6.8	—	69.7	127.9	0.94	1511.4	—
4	32.1	7.8	—	69.7	127.9	0.94	1511.4	—
5	31.0	8.6	—	69.7	127.9	0.94	1511.4	—
	19.3	2.6	192	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
Standardkost	17.4	0.72	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
+ 50 g Haferflocken	15.3	—	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
m. Milch	1.1	—	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
	15.0	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20
? Uhr 21 Uhr								
Standardkost	9.4	0	186	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 10
+ 33 g Haferflocken	7.8	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 10
morgens	8.1	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 10
+ 17 g Haferflocken	7.6	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 10
abends	7.0	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 10
	2.3	0	190	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15
	1.4	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15
Standardkost	1.1	—	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15
+ 33 g Haferflocken	0.4	—	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15
morgens	0.2	0	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15
+ 17 g Haferflocken	—	—	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15
abends	—	—	174	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15
	—	—	—	75.95	130.9	33.44	1728.9	20 15

In der Regel soll man bei 2 Insulininjektionen nicht über 30 Einheiten pro Dosis geben und soll lieber eine dritte Injektion in der Mittagszeit zulegen. Bei diesen

Fallen ist es dringend nötig, eine Blutzuckertageskurve mit 2—3stündlichen Intervallen anzulegen und im Urin in Achtstundenportionen die Zuckerausscheidung festzustellen. Die Insulinmedikation richtet sich nach der Höhe der Zuckerausscheidung im Harn.

In den schwersten Fällen kommt man auch mit zwei Insulininjektionen nicht zurecht und findet dann meistens im Morgenurin immer noch reichlich Zucker. Gerade bei diesen Patienten ist manchmal die paradoxe Erscheinung, daß trotz einer bestehenden Zuckerausscheidung untertags hypoglycämische Zustände auftreten, festzustellen. Die Blutzuckertageskurve zur Zeit des hypo-

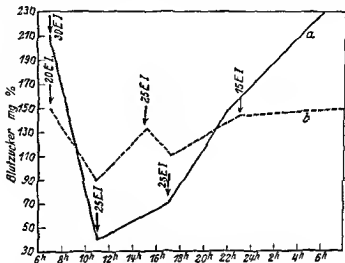


Abb 80 Blutzuckertageskurven bei einem Schwerdiabetiker

a Bei gewöhnlicher Applikation von Insulin.

b Bei rationaler Verteilung des Insulins in drei Achtstundenintervallen über den Tag

glucämischen Syndroms in 2 Stundenintervallen zeigt, daß der Blutzucker abnorm nieder ist. Laßt man bei diesen Kranken, die trotz mehrmaliger Insulingabe immer noch Zucker ausscheiden und dabei tagüber hypoglycämische Zeichen haben, den Urin in drei oder vier Portionen getrennt auf fangen, so sieht man, daß die Gesamtzuckerausscheidung meist nur im Morgenurin statthat während untertags keine Spur Zucker produziert wird. Es ist also erklärlich, daß diese Patienten untertags hypoglycämische Zeichen haben, die Hyperglucämie und die Zuckerausscheidung besteht nur in den Morgenstunden. Dieser Erscheinung wird am besten dadurch begegnet, daß man die Abstände zwischen den einzelnen Insulinspritzen ganz gleichmäßig gestaltet und die 24 Tag- und Nachtstunden in drei gleiche Intervalle von je 8 Stunden legt, morgens um 6 Uhr eine Spritze, die zweite mittags um 2 Uhr und die dritte abends um 10 Uhr. Es zeigt sich, daß bei einer derartig rationalen Verteilung des Insulins man bei schweren Fällen mit viel kleineren Insulinmengen auskommt und die hypoglycämischen Zustände umgehen kann (Gottschalk^{53,7}).

zuckerfrei

Diese wie nötig
vallen zu
Schläge du
wird und die Stoffwechsellaage vollständig zu beherrschen ist

Vorgehen bei der
beteskranken an-
wieder versuchen,

auf kleinere Mengen zurückzugehen. Es wird aber in den meisten Fällen bei an-
fanglich richtiger Einstellung des Patienten sich zeigen, daß ein Zurückgehen
der Insulindosis nur selten möglich ist, da die Insulinbehandlung in der Regel
keine länger dauernde Erholung der Toleranz hervorzurufen imstande ist. Leider
sieht man bei Schwerdiabeteskranken sehr häufig, daß man mit sinkender

zeit die Hauptzuckermenge ausgeschieden wird und zu welcher Tageszeit dem
zufolge die größere Insulinmenge zu verabfolgen ist. Es sei hier noch einmal
betont, daß bei jeder dieser Arten der Insulinbehandlung immer eine calorige
und eiweißarme Standardkost zu reichen ist und daß lediglich die Art der Kohlen-
hydratzulage unter Berücksichtigung der Kohlenhydratäquivalente variiert
werden kann. Es wird durch Variation der Kohlenhydratzulagen möglich sein,
auch dem schwersten Diabetiker unter Insulin eine Abwechslung der Kost zu
gewährleisten.

Die Behandlung des kindlichen Diabetes soll von den gleichen Grundsätzen
geleitet sein wie die Behandlung des Diabetes Erwachsener. Die Eiweißgabe
in der Standardkost soll möglichst niedrig gehalten werden. Wenngleich die

Behandlung
des kindlichen
Diabetes

gewicht

L Th 29 Jahre Schwere Diabetes Krankengeschichte S 416—417

Datum	Harnmenge	Spez Gewicht und Reaktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absol		Aceton		FeCl ₃	Oxybuttersäure	V	NH
			qual	quant	polar	red	polar	red	%	g				
15 IV	2220	1025	—	—	1.98	—	43.96	—	+	—	(+)	—	—	—
16 IV	2620	1020	—	—	1.55	—	40.61	—	+	—	(+)	—	—	—
17 IV	2810	1018	—	—	43	—	40.18	—	+	—	(+)	—	—	—
18 IV	3510	1019	—	—	1.98	—	60.49	—	+	—	(+)	—	—	—
19 IV	2420	1022	—	—	2.75	—	66.55	—	+	—	(+)	—	—	—
20 IV	2210	1020	—	—	3.3	—	72.93	—	+	—	(+)	—	—	—
21 IV	2010	1022	—	—	4.18	—	84.02	—	∅	—	∅	—	—	—
22 IV	2010	1015	—	—	1.9	—	38.19	—	∅	—	∅	—	—	—

Körpergewicht kg	Dat	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien	Insulin
—	300 g Grünkohl 400 g Blumenkohl 200 g Bohnen 100 g Kalbfleisch 70 g Speck 100 g Butter 900 g Bouillon 20 g Cognac 1 Ei 6 Brötchen	80 7	148 38	160,6	2424 6	30 E 35 E 35 E In zeitlich untereinander der unregelmäßigen Abständen entsprechend den Mahlzeiten
58 2	300 g Weißkohl 400 g Rotkohl 300 g Blumenkohl 100 g Rindfleisch 70 g Speck 100 g Butter 900 g Bouillon 20 g Cognac 1 Ei 6 Brötchen	73 2	152 38	146,6	2372 6	30 E 35 E 35 E
—	300 g Spinat 400 g Weißkohl 300 g Bohnen 100 g Rindfleisch 70 g Speck 100 g Butter 900 g Bouillon 20 g Cognac 1 Ei 6 Brötchen	74 7	152 39	143,15	2364 6	30 E 35 E 35 E
57 8	180 g Haferflocken 100 g Milch 2 Eier 2 Brötchen 30 g Butter	40 9,3	49 76	158 05	1289	30 F 35 E 35 F
—	180 g Haferflocken 100 g Milch 2 Eier 2 Brötchen 30 g Butter	40 9,3	49 76	158,05	1289	30 E 35 E 35 E
56 9	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 4	50 96	171,0	1364	30 E 35 E 35 E
—	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50 96	171 0,	1364	7 Uhr 30 F 3 „ 35 E 11 „ 30 F
—	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50 96	171,0,	1364	7 Uhr 35 F 3 „ 35 F 11 „ 30 E

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht und Reaktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absol.		Aceton		FeCl ₃	+ Oxybuttersäure	N	NH
			qual	quant	polar	red	polar	rel	°a	g				
23 IV	1130	1025	—	—	2.75	—	31.1	—	0	—	0	—	—	—
24 IV	2210	1010	—	—	1.54	—	34.25	—	0	—	0	—	—	—
25 IV	1850	1010	—	—	0.55	—	10.18	—	0	—	0	—	—	—
26 IV	1510	1012	—	—	1.88	—	13.28	—	0	—	0	—	—	—
27 IV	2340	1005	—	—	0.44	—	10.29	—	0	—	0	—	—	—
28 IV	1800	1004	—	—	0.27	—	4.86	—	0	—	0	—	—	—
29 IV	2310	1006	—	—	—	—	—	—	0	—	0	—	—	—
30 IV	2510	1005	—	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—
1 V	4010	1005	—	—	0.66	—	27.06	—	0	—	0	—	—	—

Blut- zucker mg %	Körper- gewicht kg	Datt	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Insulin
—	56,4	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50,96	171,05	1364	7 Uhr 35 E 3 „ 35 E 11 „ 30 E
—	—	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50,96	171,05	1364	7 Uhr 35 E 3 „ 35 E 11 „ 30 E
—	56 2	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50 96	171,05	1364	7 Uhr 35 E 3 „ 35 E 11 „ 30 E
—	—	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50 96	171,05	1364	7 Uhr 35 E 3 „ 35 E 11 „ 30 E
—	57,1	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50 96	171,05	1364	7 Uhr 35 E 3 „ 35 E 11 „ 30 E
—	—	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50 96	171,05	1364	7 Uhr 35 E 3 „ 35 E 11 „ 30 F
—	—	200 g Haferflocken 30 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	43 45	50,96	171,05	1364	7 Uhr 35 E 3 „ 35 E 11 „ 30 E
—	—	200 g Haferflocken 200 g Weißkohl 200 g Blumenkohl 200 g Spinat 50 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier 20 g Speck	54 75	63 96	189,15	1702	7 Uhr 30 E 3 „ 30 E 11 „ 30 E
—	—	200 g Haferflocken 200 g Blumenkohl 200 g Rotkohl 200 g Grünkohl 50 g Butter 20 g Speck 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	55,35	93 76	201,25	1882	7 Uhr 30 E 3 „ 30 F 11 „ 30 F

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht und Reaktion	Element		Zucker %		Zucker absol.		Aceton		FeCl ₃	f. Ox. butter säure	N
			qual. quant.		polar	red.	polar	red.	°.	g			
2 V	2520	1005	—	—	0.11	—	2.772	—	0	—	0	—	—
3 V	1820	1005	—	—	0.33	—	—	—	—	—	—	—	—
4 V	2510	1010	—	—	0.44	—	12.36	—	0	—	0	—	—
5 V	4030	1003	—	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—
6 V	2520	1009	—	—	0.11	—	2.77	—	0	—	0	—	—
7 V	2410	1012	—	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—

Blut- zucker mg %	Körper- gewicht kg	Dat	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Insulin
—	57.4	200 g Haferflocken 200 g Blumenkohl 200 g Crunkohl 100 g Tomaten 50 g Butter 90 g Speck 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	56	84.76	199,60	1867	7 Uhr 30 E 3 30 E 11 30 E
—	—	200 g Haferflocken 200 g Crunkohl 200 g Spinat 200 g Wachsbohnen 50 g Butter 20 g Speck 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	58.30	91.76	197,20	1852	7 Uhr 30 E 3 20 E 11 20 L
—	57.8	200 g Blumenkohl 200 g Rotkohl 200 g Spinat 50 g Himbeersaft 200 g Haferflocken 50 g Butter 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier 20 g Speck	54.65	86.76	190,20	1792	8 Uhr 30 L 3 20 F 11 10 E
—	—	200 g Haferflocken 200 g Spinat 200 g Weißkohl 200 g Blumenkohl 50 g Butter 20 g Speck 2 Brötchen 100 g Milch 2 Eier	58.15	86.76	194,75	1827	7 Uhr 30 L 3 20 L 11 10 E
—	—	200 g Haferflocken 500 g Bohnen 200 g Weißkohl 2 Brötchen 50 g Butter 100 g Milch 2 Eier 20 g Speck	57.60	86.76	201,75	1872	7 Uhr 30 F 3 20 F 11 10 L
173	78.2	200 g Löffelringe 400 g Sauerkraut 200 g Blumenkohl 5 Brötchen 70 g Speck 90 g Butter 900 g Boudon 20 g Cognac 1 Ei	43.30	152.30	127.64	2081.6	7 Uhr 20 F 3 20 E 11 10 F

Datum	Harn menge	Spez Gewicht und Re akt ion	Eluatio		Zucker %		Zucker absol		Aceton		FeCl ₃	f Oxy buten- saure	V	ad
			qual	quant	polar	red	polar	red	cc	g				
8 V	3250	1010	—	—	0 44	—	14 3	—	∅	—	∅	—	—	—
9 V	3010	1013	—	—	1,1	—	33 11	—	—	—	—	—	—	—
10 V	2200	1022	—	—	1,98	—	43 56	—	∅	—	(+)	∅	—	—
11 V	2310	1013	—	—	0 14	—	9 24	—	∅	—	(+)	∅	—	—
12 V	2720	1012	—	—	0 11	—	2 992	—	∅	—	∅	∅	—	—
13 V	2340	1013	—	—	∅	—	∅	—	∅	—	∅	∅	—	—

Blut- zucker mg %	Körper- gewicht kg	Diat	Eiweiß	Fett	Kohl n. hydrate	Calorien	Insulin
—	—	300 g Spinat 700 g Rotkohl 100 g Rindfleisch 5 Brötchen 90 g Butter 70 g Speck 1 Ei	69 0a	152,40	129,0	2143 6	7 Uhr 20 E 3 „ 10 E 11 „ 10 E
—	58 4	900 g Bouillon 20 g Cognac 600 g Blumenkohl 300 g Grünkohl 100 g Rindfleisch 70 g Speck 90 g Butter 1 Ei	80 55	153,90	139,70	2168	7 Uhr 10 E 3 „ 10 E 11 „ 10 E
—	—	900 g Bouillon 5 Brötchen 20 g Cognac 300 g Blumenkohl 400 g Sauerkraut 300 g Wachsbohnen 100 g Rindfleisch 70 g Speck 90 g Butter 900 g Bouillon 2 Eier 20 g Cognac 5 Brötchen	78 55	153 20	131,70	2269 6	7 Uhr 10 E 3 „ 10 E 11 „ 10 E
—	58 9	300 g Blumenkohl 400 g Grünkohl 300 g Rubstiel 100 g Schweinefleisch 70 g Speck 90 g Butter 1 Ei	82 05	146 0	118,20	2363,6	7 Uhr 10 E 3 „ 20 F 11 „ 10 F
—	—	900 g Bouillon 20 g Cognac 5 Brötchen 300 g Spinat 400 g Grünkohl 300 g Blumenkohl 100 g Rindfleisch 70 g Speck 90 g Butter 1 Ei	82 55	154 40	140,70	2328	7 Uhr 10 E 3 „ 20 E 11 „ 10 F
—	—	900 g Bouillon 20 g Cognac 5 Brötchen 400 g Grünkohl 700 g Bohnen 100 g Kalbfleisch 70 g Speck 90 g Butter 1 Ei	84 05	148 90	162,70	2368	7 Uhr 10 E 3 „ 20 F 11 „ 10 F.
—	—	900 g Bouillon 20 g Cognac 5 Brötchen					

Nur in einem Punkte muß die Diätvorschrift für das wachsende Individuum von den von uns für den Erwachsenen geforderten Vorschriften abweichen. Beim Erwachsenen deckt man mit einer Gabe von 20—22 Cal pro Kilogramm Körpergewicht ungefähr diejenige Nahrungsmenge ab, welche der Grundumsatz erfordert. Beim wachsenden Individuum wäre eine derartig niedrige Einstellung der Nahrungs-Calorien von Verhängnis, da der Bedarf des wachsenden Individuums

auf S. 18 besprochen wurde, bis zum 18. Lebensjahre viel höher ist als beim Erwachsenen. Eine Menge von 20—22 Cal würde nicht ausreichen, um auch nur annähernd den Bedarf des Grundumsatzes abzudecken. Aus diesem Grund gibt man für eine Standardkost bei Kindern bis zu 6 Jahren ca. 60 Cal pro Kilogramm Körpergewicht und bei Kindern von 6—14 Jahren eine Calorienmenge von ca. 40 Cal pro Kilogramm Körpergewicht. Kinder unter 2 Jahren, bei denen der

bedarf, wird eine Standardkost zusammengestellt

Beispiel: 10-jähriges Kind soll nach Camerer-Pirquet ein Gewicht von 30 kg haben. Als Standardkost erhält es demnach 40 Cal pro Kilogramm, das sind $30 \times 40 = 1200$ Cal. Von dieser Calorienmenge soll 1 g Eiweiß pro Kilogramm gegeben werden, das macht $30 \text{ g} = 30 \times 4,1 = 123$ Cal. Es verbleiben $1200 - 123 = 1077$ Cal, die durch Fett abgedeckt werden (entspricht 115,8 g Fett).

in Form der in Gestalt von Fleisch und Eiern, das Fett aber weder die Calorien des Gemüses, noch in die Calorienrechnung einzusetzen ist. Das Gemüse soll lediglich als returrager dienen.

Eine solche Standardkost gibt man nur so lange, bis das betreffende Kind

Grundumsatz abdeckt

Ist es nicht möglich, Kinder bei höherer Calorienzufuhr zuckerfrei zu halten, so muß man sehr bald Insulin zulegen. Nach unserer Erfahrung soll man beim kindlichen Diabetes überhaupt nur die leichtesten Fälle ohne Insulin lassen. Diabetische Kinder, die bei der optimalen Calorienzufuhr (optimale Calorien

Sitzhöhequadrat entspricht, kommt in ihrer Calorienmenge unserer Standardkost gleich. Auch diese Autoren raten sehr bald zu einer sog. Dauerkost über-

und laibot geleiteten optimalen Standardkost. Auch diese Autoren raten sehr bald zu einer sog. Dauerkost über- und laibot geleiteten optimalen Standardkost. Auch diese Autoren raten sehr bald zu einer sog. Dauerkost über-

von Insulin zuführen kann. Es wird sich daher empfehlen, nach einer kurzen Zeit der Umstellung ohne Insulin größere Insulinmengen mit großen Kohlenhydratzulagen zu geben. Ein künstlicher Diabetes kann nur dann als beherrscht gelten, wenn es gelingt, erhebliche Gewichtszunahmen zu erzielen.

Die
nach
Da die Kohlenhydrate
zu bemessen ist
Perioden mit ent-
weder diesen Fall illustrieren

Kostenart	Harn- zucker	Gesamt- azota- körper im Harn	B. t. zucker	Einzel	Fett	Kohlen- hydrat	Calorien	Insulin
	g	g	mg %	g	g	g	g	Einheit
Vollkost	82.6	—	182	90	169.8	120	2340	—
1 Standardkost	48.2	0.24	168	30	115.8	0	1200	—
2	31.2	0.32	—	30	115.8	0	1200	—
3	15.4	0.41	—	30	115.8	0	1200	—
4	6.4	0.48	—	30	115.8	0	1200	—
5	2.31	0.61	172	30	115.8	0	1200	—
6	0.2	0.82	—	30	115.8	0	1200	—
7	—	1.2	—	30	115.8	0	1200	—
8	—	1.4	166	30	115.8	0	1200	—
Standardkost								
+ 10 g Grahambrot	0	0.61	—	30.6	115.8	4.4	1221	—
+ 20 g	0	0.42	—	31.2	115.8	8.8	1242	—
+ 30 g	0	0.28	—	31.8	115.8	13.2	1263	—
+ 40 g	0	0.12	—	32.4	116.0	17.6	1284	—
+ 50 g	0	—	—	33.0	116.05	22.0	1305	—
+ 60 g	0	0	—	33.6	116.1	26.4	1326	—
+ 70 g	0	—	—	34.2	116.15	30.8	1347	—
+ 80 g	5.8	—	—	34.8	116.2	35.2	1368	—
+ 80 g	5.4	—	—	34.8	116.2	35.2	1368	—
Dauerkost	2.8	—	154	60.0	187.9	60.0	2230	10
	1.6	—	—	60.0	187.9	60.0	2230	10
	1.5	—	—	60.0	187.9	60.0	2230	10
	1.8	—	—	60.0	187.9	60.0	2230	10
	0.4	—	—	60.0	187.9	60.0	2230	15
	0.2	12	160	60.0	187.9	60.0	2230	15
	—	—	—	60.0	187.9	60.0	2230	15
	—	—	—	60.0	187.9	60.0	2230	15

Bei präkomatösen Kranken leisten wir die Insulinbehandlung in der Weise
einmal täglich
hoch
flach
tags
Patienten in der Regel sehr hoch und man läuft nicht Gefahr trotz der großen
Insulinbehandlung der
Koma

Kostform	Harn zucker	Gesamt azeton körper im Harn	Blut zucker	Eiweiß	Fett	Kohlen hydrat	Calorien	Insulin
	g	g	mg %	g	g	g	g	Einheiten
200 g Haferflocken	120,4	25,2	568	25	12	130	750	60 40 60
200 g „	90,2	12,8	382	25	12	130	750	40 20 40
100 g „	60,8	8,2	—	12,5	6	65	375	20 20 20
100 g „	45,4	2,6	189	12,5	6	65	375	20 20 30
100 g „	40,9	0,4	—	12,5	6	65	375	20 10 20
Standardkost	38,7	2,6	—	69,7	127,9	0,94	1541,4	—
„	26,4	3,0	—	69,7	127,9	0,94	1541,4	—
„	21,9	3,8	—	69,7	127,9	0,94	1541,4	—
„	15,1	4,1	—	69,7	127,9	0,94	1541,4	—
„	15,0	4,2	—	69,7	127,9	0,94	1541,4	—
	8,4	0,42	168	75,95	130,9	33,44	1728,9	20
Standardkost	6,7	0,21	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20
+ 50 g Haferflocken	5,4	+	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20
	5,3	0	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20
	2,4	0	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20 10
Standardkost	1,2	0	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20 10
+ 50 g Haferflocken	0,1	0	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20 10
auf 2 Portionen	0	0	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20 10
verteilt	0	0	—	75,95	130,9	33,44	1728,9	20 10

[illegible]

(v. Noorden gibt Injektionen von 10–20 g Zucker bei großen Insulindosen von 80–100 Einheiten beim Schwerkomatosen. Wir verfahren in der Regel so, daß bei einem tiefen Koma zunächst 50 Einheiten intravenös und 50 Einheiten subcutan gespritzt werden. Gleichzeitig geben wir ein Tropfklysma einer 10proz Traubenzuckerlösung. Wir pflegen nur bei der ersten Injektion eine einmalige intravenöse Insulingabe zu verabreichen und setzen dann auf die erstmalige Dosis von 50 intravenös und 50 Einheiten subcutan in Abständen von drei Stunden subcutan Gaben von je 20–30 Einheiten fort, so daß die Gesamttagessmenge am ersten Tage des Komas 300 Einheiten und mehr betragen kann. Gelingt es, auf diese Weise den Patienten aus dem komatösen Zustand herauszubringen und ihn zum Essen zu bewegen, so geben wir ihm wie bei den präkomatösen Kranken zunächst nur Haferflocken ca 100–150 g pro die und dosieren das Insulin in Achtstundenintervallen je nach der Höhe der Zuckerausscheidung. In der Regel kommt man am zweiten Tage schon mit 120–150 Einheiten aus. Die Kost wird im weiteren Verlauf nach den oben angegebenen Prinzipien neu aufgebaut. Aus der Erfahrung kann man wohl sagen, daß ein Mißerfolg nach den

P 58 Jahre Kruppöse Pneumonie und Diabetes. Krankengeschichte S 440—441

Datum	Harnmenge	Spez Gewicht und Reaktion	Erwe:ß		Zucker °		Zuckerabsol		Aceton		FeCl ₃	ß Oxybuttersäure	γ	δ
			qual	quant	polar	red	polar	red	‰	g				
11 I 1929	1800	1028	—	—	I 3,8 II 5,5	+ +	68,5 99,0	— —	++ (+)	3,93 prol	++ Ø	— —	— —	— —
12 I	4700	1028	—	—	5,8	+	244,4	—	(+)	—	Ø	—	—	—
13 I	1400	1032	—	—	5,2	+	72,8	—	Ø	—	Ø	—	—	—
14 I	1100	1024	—	—	2,5	+	27,5	—	Ø	—	Ø	—	—	—
15 I	1300	1022	—	—	2,5	+	32,5	—	Ø	—	Ø	—	—	—
16 I	2200	1026	—	—	4,3	+	94,6	—	Ø	—	Ø	—	—	—
17 I	1000	1030	—	—	5,6	+	56,0	—	Ø	—	Ø	—	—	—
18 I	1400	1028	—	—	4,1	+	49,2	—	Ø	—	Ø	—	—	—

Blut- zucker mg/‰	Körper- gewicht kg	Dart	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Medikamente Insulin
409 451	—	600 g Milch 600 g Haferklein 110 g Zucker 120 g Himbeersaft	(50) 291	12	2518	1209,7	80 F
550	—	1	—	—	—	—	200 E
—	—	1	—	—	—	—	200 E
431	—	2 Eier 30 g Fleisch 50 g Gemüse 5 g Butter 5 g Sahne 200 g Kartoffelbrei 80 g Brot 30 g Butter 600 g Himbeersaft	287	485	4914	2602,3	200 F
380	—	3 Eier 20 g Speck 400 g Gemüse 40 g Butter 40 g Sahne 110 g Brot 300 g Milch 400 g Himbeersaft 50 g Kartoffeln	437	1010	6104	3258,1	100 E
458	—	1 Ei 100 g Fleisch 450 g Gemüse 40 g Butter 45 g Sahne 60 g Brot 30 g Butter 200 g Kartoffeln 10 g Wurst 300 g Himbeersaft	415	847	7092	3971,0	100 E
384	—	4 Eier 70 g Fleisch 200 g Gemüse 20 g Butter 20 g Sahne 100 g Kuchen 30 g Kuchen 100 g Kartoffeln 60 g Brot 20 g Butter 300 g Himbeersaft	487	150	2885	2032,8	150 L
221	—	2 Eier 150 g Fleisch 60 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 80 g Brot 70 g Butter 60 g Kuchen 150 g Himbeersaft 1 Apfel	614	1381	2716	2701,0	100 F

Datum	Harn menge	Spez Gewicht und Re- aktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absol		Aceton		FeCl ₃	d Oxy- butters- säure	N	NH
			qual	quant	polar	red	polar	red	°.	g				
19 I	1800	1020	—	—	18	+	324	—	0	—	0	—	—	—
20 I	2100	1020	—	—	35	+	735	—	0	—	0	—	—	—
21 I	1000	1024	—	—	30	+	480	—	0	—	0	—	—	—
22 I	2400	1022	—	—	40	+	960	—	0	—	0	—	—	—
23 I	2260	1026	—	—	38	+	836	—	0	—	0	—	—	—
24 I	2000	1024	—	—	38	+	760	—	0	—	0	—	—	—

Blut- zucker mg %	Körper- gewicht kg	Diät	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Medikamente Insulin
271	—	2 Eier 120 g Fleisch 300 g Gemüse 30 g Butter 30 g Sahne 150 g Kartoffeln 130 g Brot 40 g Butter 20 g Wurst 80 g Kuchen	59.5	90.5	116.6	1731.7	100 F
—	—	2 Eier 100 g Fleisch 450 g Gemüse 45 g Butter 45 g Sahne 150 g Kartoffeln 140 g Brot 50 g Butter	49.4	163.9	120.1	1850.9	50 E
272	—	3 Eier 50 g Fleisch 400 g Gemüse 40 g Butter 40 g Sahne 300 g Kartoffeln 200 g Brot 60 g Butter 50 g Himbeersaft	51.2	109.6	213.3	2104.5	100 F
291	—	3 Eier 100 g Fleisch 400 g Gemüse 40 g Butter 40 g Sahne 20 g Käse 20 g Wurst 80 g Kartoffeln 210 g Brot 70 g Butter 50 g Himbeersaft	62.3	133.1	175	2211.7	100 E
224	—	120 g Fleisch 850 g Gemüse 63 g Butter 65 g Sahne 100 g Schinken 50 g Butter 30 g Wurst 2 Eier 80 g Kartoffeln 150 g Brot	84.5	168	122.6	2400.3	100 E
204	—	2 Eier 100 g Fleisch 600 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 80 g Kartoffeln 150 g Brot 50 g Butter 20 g Käse 20 g Wurst	57.6	141.7	117.2	1939.3	100 E

Datum	Harn menge	Spez Gewicht und Re aktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absol		Aceton		FeCl ₃	f Oxy buttersäure	N	SE
			qual	quant	polar	red	polar	red	%	g				
25 I	1400	1025	—	—	1,4	+	19 6	—	ø	—	ø	—	—	—
26 I	1100	1020	—	—	2 0	+	22 0	—	ø	—	ø	—	—	—
27 I	1800	1012	—	—	0 9	+	16 2	—	ø	—	ø	—	—	—
28 I	2300	1009	—	—	0 9	+	20 7	—	ø	—	ø	—	—	—
29 I	1500	1018	—	—	1 0	+	15 0	—	ø	—	ø	—	—	—
30 I	1200	1014	—	—	0 9	+	10 6	—	ø	—	ø	—	—	—

Blut- zucker mg/l ¹⁰⁰	Körper- gewicht kg	Diät	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Medikamente Insulin
204	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 80 g Kartoffeln 160 g Brot 60 g Butter 20 g Käse	77,73	146,74	121,54	2241,5	150 F
251	—	3 Eier 150 g Fleisch 600 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 50 g Butter 150 g Brot	64,55	127,4	90,30	1861,0	150 F
—	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 850 g Gemüse 85 g Butter 85 g Sahne 80 g Kartoffeln 150 g Brot 40 g Butter	71,3	159,3	127,25	2514,0	150 E
241	—	3 Eier 150 g Fleisch 600 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 80 g Kartoffeln 150 g Brot 40 g Butter	76,15	119,2	115,93	1855,5	160 E
216	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 80 g Kartoffeln 80 g Brot 60 g Butter 100 g Haferflocken	76,59	156,56	115,3	2440,0	100 F
256	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 800 g Gemüse 80 g Butter 80 g Sahne 80 g Kartoffeln 50 g Brot 60 g Butter 100 g Haferflocken	75,05	174,7	136,35	2487,5	100 E

Datum	Harn menge	Spez Gewicht und Re- aktion	Eiweiß		Zucker %		Zuckerabsol		Aceton		FeCl ₃	# Oxy- buttersäure	N
			qual	quant	polar	red	polar	red.	%	g			
31 I	2200	1015	—	—	10	+	220	—	0	—	0	—	—
1 II	3400	1010	—	—	04	+	136	—	0	—	0	—	—
7 II	1600	1015	—	—	08	+	128	—	0	—	0	—	—
8 II	1700	1014	—	—	—	0	—	—	0	—	0	—	—
9 II	1400	1014	—	—	—	Sp	—	—	+	—	0	—	—
10 II	1700	1014	—	—	—	Sp	—	—	0	—	0	—	—
11 II	800	1018	—	—	—	0	—	—	0	—	0	—	—

Blut- zucker mg/l ^o	Körper- gewicht kg	Diat	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Medikamente Insulin
240	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 500 g Gemüse 80 g Butter 80 g Sahne 30 g Brot 50 g Butter 100 g Haferflocken	72.24	166.46	110.60	2293.0	80 E
—	—	2 Eier 75 g Fleisch 20 g Speck 500 g Gemüse 50 g Butter 50 g Sahne 40 g Butter 100 g Haferflocken	39.4	115.0	89.5	1744.5	60 E
235	—	3 Eier 150 g Fleisch 700 g Gemüse 70 g Butter 70 g Sahne 40 g Butter 100 g Haferflocken	64.6	131.9	98.4	1761	60 E
—	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 500 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 40 g Butter 100 g Haferflocken	64.2	135.3	94.0	1773	60 E
—	—	80 g Butter 3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 500 g Gemüse 80 g Sahne 40 g Butter 100 g Haferflocken	67.4	155.7	102.8	2011	60 E
—	—	80 g Butter 3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 500 g Gemüse 80 g Sahne 40 g Butter 100 g Haferflocken	67.4	155.7	102.8	2011	60 E
—	—	80 g Butter 3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 500 g Gemüse 80 g Sahne 40 g Butter 100 g Haferflocken	67.4	155.7	102.8	2011	60 F

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht und Reaktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absol.		Aceton		FeCl ₃	β Oxybuttersäure	N	VL
			qual	quant	polar	red	polar	red.	%	g				
19 II	1600	1012	—	—	0,2	+	3,2	—	(+)	—	σ	—	—	—
20 II	1000	1014	—	—	—	(+)	—	—	(+)	—	σ	—	—	—
21 II	1500	1010	—	—	—	σ	—	—	(+)	—	σ	—	—	—
3 III	2000	1012	—	—	0,2	+	4,0	—	+	—	σ	—	—	—
4 III	1700	1012	—	—	0,1	+	1,7	—	+	—	σ	—	—	—
5 III	1600	1015	—	—	0,2	+	3,2	—	(+)	—	σ	—	—	—
6 III	2200	1011	—	—	—	σ	—	—	σ	—	σ	—	—	—

Blutzucker mg/%	Körpergewicht kg	Diet	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien	Medikamente Insulin
214	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 20 g Brot 30 g Butter 20 g Haferflocken	53.8	121.7	59.2	1618.2	30 E
—	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 80 g Butter 80 g Sahne 20 g Brot 20 g Butter 20 g Haferflocken	57.0	133.9	59.0	1779.7	20 E
—	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 80 g Butter 80 g Sahne 20 g Butter 40 g Haferflocken	59.7	135.2	62.6	1813.5	20 E
—	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 80 g Butter 80 g Sahne 20 g Butter 40 g Haferflocken	64.2	138.6	60.1	1794.9	10 E
—	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 80 g Butter 80 g Sahne 20 g Butter 40 g Haferflocken	64.2	138.6	60.1	1794.9	10 F
2.9	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 700 g Gemüse 70 g Butter 70 g Sahne 20 g Brot 20 g Butter 20 g Haferflocken	31.7	129.4	53.3	1633.9	10 F
—	—	3 Eier 150 g Fleisch 20 g Speck 600 g Gemüse 60 g Butter 60 g Sahne 20 g Brot 20 g Butter 20 g Haferflocken	30.1	119.2	49.1	1334.9	10 E

Heute wäre es ein Kunstfehler, würde man das Coma diabeticum anders als mit Insulin behandeln. Behandlungsarten des inneren, daß in der Zeit nennenswerte Nahrung im Hungerzustand belassen wurde, lediglich größere Alkoholgaben in Form die man in Form von der Kranke dann gab ketogene Wirkung des

bauer³⁴⁷ hingewiesen hat und von der man auch heute noch bei der Diabetes diätetik mit und ohne Insulin Gebrauch macht. Man versäume nicht jedem schweren Diabetiker ein bis zwei Glas Cognac zu seiner Nahrung zuzulegen.

Von großer Wichtigkeit ist die Frage, ob Patienten die einmal ein Koma überwunden haben in ihrer Lebensfähigkeit geschwächt sind. Diese Frage kann natürlich erst Jahre nach der Einführung des Insulins beantwortet werden. Zweifellos sind Leute die einmal im Koma waren immer wieder geneigt plötzlich hohe Komaanfälle zu bekommen und sehr häufig erliegen sie einem der Anfälle bevor der Arzt rechtzeitig eingreifen kann. Von 14 Fällen P. F. Richters starben vier in einem erneuten Komaanfall. Nach unseren Erfahrungen möchte ich sagen, daß erneute Komaanfälle nur bei Patienten vorkommen die nicht regelmäßig in ärztlicher Kontrolle waren und sich interkurrent wieder von der dauernden Insulinmedikation abwandten. Wir haben eine ganze Reihe von Patienten unter dauernder Kontrolle die bei ständiger Insulinbehandlung nach ihrem ersten Komaanfall keinen weiteren mehr erlebten. Allerdings ist ein abschließen des Urteils auch hier noch nicht am Platze.

Aus diesen Ausführungen geht hervor, daß wir bei unkomplizierten Diabetes fallen Insulingaben für indiziert ist.

50 g Weißbrot (= 30 g Kohlenhydrat)

Fallen die eine ganz geringe oder

bei komatösen Patienten. Diese

Besteht aber gleichzeitig mit einer diabetischen Erkrankung auch nur eine leichte

interkurrente fieberhafte Erkrankung so ist trotz des leichten Diabetes Insulin

mit entsprechender Kohlenhydratzulage zu geben. Dies gilt vor allen Dingen

für Infektionskrankheiten: Angina, Grippe, Lungenentzündung, Erysipel und

für andere Infektionen. Man scheue sich nicht auch bei anfänglich geringer

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

oder bei

nicht darauf an den fieberhaften Pneumoniekranken zuckerfrei zu machen sondern ihm reichlich Kohlenhydrat mit Insulin zuzuführen. Bei den großen Dosen von Insulin ist es wichtig daß ständig Kohlenhydrat im Überschuß vorhanden ist. Bei unserer Patientin gingen wir erst dann von den großen Insulinmengen ab als die Zuckerausscheidung bei gleichbleibend hoher Kohlenhydratzufuhr zurückging (s. Kurve Datum 30 Januar 1 Februar). Allmählich senkten wir dann gleichlaufend mit der Reduktion der Insulinmenge auch die Kohlenhydratzulage.

Lungen-
tuberku-
lose und Insulin-
behandlung

Erkrankte mit Insulin behandeln soll jedoch gehen wir mit Ueber¹⁰⁰ und v. Noorden¹⁰¹ ein, indem wir die Insulinbehandlung bei jeder tuberkulösen Infektion eines Diabetischen empfehlen. Winkowski¹⁰² und v. Jaksch¹⁰³ haben darauf

S 308 hingewiesen, bei dem es gelang den schwerkranken Jungen wiederholt aus einem schwer komatösen Zustand durch Insulin zu retten. Bis eine foudroyant einsetzende Tuberkulose innerhalb weniger Wochen trotz Zucker- und Acetonfreiheit des Urins einen tödlichen Ausgang herbeiführte. Jugendliche Diabetiker sind durch Tuberkulose besonders gefährdet und bedürfen ständig der Insulinbehandlung.

Der diabetische Juckreiz verschwindet unter Insulin vollständig. Das diabetische Xanthom soll nach Chauffard¹⁰⁴ und anderen Autoren ebenfalls zurückgehen. Furunculose und Karbunkel bei Diabetischen bedürfen auch bei geringer Zuckerausscheidung und Ketonurie unbedingt der Insulinbehandlung. Wir haben wiederholt schon universelle Furunculose auch ohne Zuckerausscheidung unter Insulinbehandlung heilen sehen. Man findet fast immer bei diesen Furunculosen trotz fehlender Glucosurie einen Blutzucker an der oberen Grenze der Norm, der durch Insulin auf niedrigere Werte herabgedrückt werden muß. Bei diabetischer Gangrän ist die Insulinbehandlung unbedingt indiziert. Es empfiehlt

Das Insulin und die
Krankheiten der
Haut

großer Insulinmengen bei entsprechend großer Kohlenhydratzulage

J H 20 Jahre Doppelseitige, kavernöse Pankreas und Diabetes

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht und Reaktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absol.		Aceton		FeCl ₃	% Dry matter akute	N	NH
			qual.	quant.	polar	red.	polar	red.	%	g				
26 IX 1928	1720	1016	—	—	1,8	—	31,0	—	++	—	+	—	—	—
28 IX	2020	1003	—	—	0	—	0	—	0	—	—	—	—	—
30 IX	1620	1000	—	—	0,4	—	6,5	—	++ 0,02	0,32	+	—	—	—
3 X	1930	1003	—	—	0	—	0	—	(+)	—	0	—	—	—
5 X	800	1005	—	—	0	—	0	—	0	—	—	—	—	—
10 X	2500	1006	0	0	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—
16 X	2800	1008	0	—	0	—	0	—	(+)	—	0	—	—	—
23 X	1500	1010	0	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—
28 X	1800	1019	Spur	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—

Diabetes mellitus

Blut- zucker mg %	Körper- gewicht kg	Isst	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Insulin
—	46.7	60 g Haferflocken 10 g Butter 100 g Himbeersaft	7.7	11.6	102.0	597	12 Uhr 30 E 7 30 E
—	47.8	Gemüsetag 300 g Blumenkohl 200 g Kohlrabi 200 g Gurkengemüse 50 g Himbeersaft 100 g Haferflocken	37.4	83.4	125.9 + 65.2)	1326	10 Uhr 20 F 3 20 F 11 10 F
—	—	Gemüsetag 200 g Kohlrabi 300 g Bohnen 50 g Schwenke 100 g Haferflocken	11.8	89.9	99.9 + 6.2	1394	7 Uhr 10 F 3 10 F 11 10 F
—	54.1	200 g Spinaat 300 g Blumenkohl 40 g Speck 40 g Butter 1 Ei 600 g Bouillon 80 g Haferflocken 40 g Weißbrot	34.3	2.5	104.5	1178	7 Uhr 15 F 3 10 F 10 — F
104	56.2	100 g Haferflocken 60 g Weißbrot 20 g Cognac	19.2	15.9	103.1 + 10.7	603	7 Uhr 15 F 3 10 F
—	50.0	1000 g Spinaat 1 Ei 70 g Speck 13.5 g Butter 100 g Hackfleisch 40 g Brot 2 Brötchen 40 g Spinaat 40 g Blumenkohl 100 g Kartoffel 2 Eier	63.0	17.0	16.0 + 51.2	2188	7 Uhr 15 F 3 15 F 11 10 F
—	50.0	13.5 g Butter 50 g Speck 2 Brötchen 40 g Brot 100 g Weissung 100 g Kartoffel 135 g Butter 70 g Speck 2 Eier 20 g Cognac 3 Brötchen	4.4	171.7	23.3 + 51.2	146.1	7 Uhr 15 F 3 15 F 11 10 F
—	50.5	100 g Weissung 100 g Kartoffel 135 g Butter 70 g Speck 2 Eier 20 g Cognac 3 Brötchen	26.8	181.3	11.2 + 43.0	1030.4	7 Uhr 15 F 3 15 F 11 10 F
—	57.3	100 g Spinaat 150 g Sauerkraut 2 Eier 135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 3 Brötchen	2.4	107.0	7.6 + 43.0	2244	7 Uhr 15 F 3 15 F 11 10 F

*) Die mit *) versehenen Zahlen bedeuten die Kohlenhydratmengen (Brot Haferflocken) in Gramm

Datum	Harnmenge	Spez. Gewicht und Reaktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absolut		Aceton		FeCl ₃	β Oxybuttersäure	N	VP
			qual.	quant.	polar	red.	polar	red.	%	g				
7 XI	2100	1016	o	—	o	—	o	—	o	—	o	—	—	—
14 XI	2500	1010	o	—	o	—	o	—	o	—	o	—	—	—
20 XI	1500	1008	Spur	—	o	—	o	—	o	—	o	—	—	—
28 XI	1600	1011	„	—	o	—	o	—	o	—	—	—	—	—
5 XII	1600	1021	„	—	*(1)	—	?	—	o	—	—	—	—	—
12 XII	1800	1016	„	—	2,7	—	48,6	—	o	—	o	—	—	—
20 XII	1200	1023	„	—	o	—	o	—	o	—	—	—	—	—

Diabetes mellitus

Blut- zucker mg %	Körper- gewicht kg	Diat	Eiweiß	Fett	Kohlen- hydrate	Calorien	Insulin
—	50,8	350 g Rotkohl 100 g Rindfleisch 3 Brötchen 2 Eier 70 g Speck 20 g Cognac 135 g Butter	59,35	214,3	18,2 + 48,0	2311,9	7 Uhr. 15 E 3 " 15 E 11 " 10 E
—	50,9	300 g Spinat 100 + 300 g Wirsing 2 Eier 135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 100 g Rindfleisch 3 Brötchen	67,7	191,1	25,9 + 48,0	2381	7 Uhr. 15 E 3 " 15 E 11 " 10 E
—	55,6	150 g Blumenkohl 400 g Rotkohl 50 g Wirsing 100 g Schweinefleisch 2 Eier 135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 3 Brötchen	62,6	193,7	29,1 + 48,0	2357	7 Uhr 15 E 3 " 15 E 11 " 10 E
—	56,5	150 g Rosenkohl 1200 g Sauerkraut 100 g Leber 135 g Butter 20 g Cognac 70 g Speck 2 Eier 3 Brötchen	62,2	185,1	60,3 + 48,0	2416	7 Uhr 15 E 3 " 15 E 11 " 10 E
—	56,9	500 g Sauerkraut 100 g Rosenkohl 100 g Schweinefleisch 2 Eier 135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 3 Brötchen	61,7	192,1	27,1 + 48,0	2339	7 Uhr 15 E 3 " 15 E 11 " 10 E
—	64,0	135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 2 Eier kein Gemüse 3 Brötchen	22,4	190,6	1,4 + 48,0	1065	7 Uhr. 15 E. 3 " 15 E. 11 " 10 E
—	59,3	200 g Spinat 100 g Mettwurst 2 Eier 70 g Speck 135 g Butter 20 g Cognac 3 Brötchen	41,4	221,4	4,4 + 48,0	2122	7 Uhr. 15 F. 3 " 15 E. 11 " 10 E.

Der Kohlenhydratstoffwechsel

Datum	Harnmenge	Spez Gewicht und Reaktion	Eiweiß		Zucker %		Zucker absol		Aceton		FeCl ₃	p Oxybutter säure	N	p
			qual	quant	polar	red	polar	red	%	g				
28 XII	1200	1026	Spur	—	5,2	—	62,4	—	—	—	—	—	—	—
2 I 1929	800	1026	"	—	3,6	—	23,8	—	∅	∅	—	—	—	—
9 I	2000	1016	"	—	4,0	—	80,0	—	∅	—	—	—	—	—
16 I	1100	1023	"	—	1,9	—	20,9	—	∅	—	—	—	—	—
I	1700	1020	"	—	0,8	—	13,6	—	∅	—	—	—	—	—
1000	1119	"	—	∅	∅	—	∅	—	∅	—	—	—	—	—
400	1023	"	—	Spur	∅	—	∅	—	∅	—	—	—	—	—
00	1014	"	—	Spur	∅	—	∅	—	∅	—	—	—	—	—

Platz zu ker n g/%	Körper- gewicht kg	D i e t	Eiweiß	F e t t	Kohl e n- hydrate	Calorien	Insulin
—	50.5	300 g. Wirsing 400 g. Bohnen 100 g. Schweinebraten 2 Eier 130 g. Butter 70 g. Speck 20 g. Cognac 3 Brötchen	67.5	193.1	38.4 + 48.0	2413	7 Uhr 15 F 3 15 F 11 10 F
—	58	500 g. Sauerkraut 100 g. Schweinefleisch 2 Eier 130 g. Butter 70 g. Speck 20 g. Cognac 3 Brötchen	56.4	191.6	20.4 + 48.0	2.295	7 Uhr 15 E 3 15 E 11 10 E
—	60.8	2 Eier 135 g. Butter 70 g. Speck 20 g. Cognac 3 Brötchen	90.4	186.6	1.4 + 48.0	1965	7 Uhr 20 E 3 20 L 11 10 F
—	60.1	500 g. (runkoll) 100 g. Rindfleisch 2 Eier 70 g. Speck 20 g. Cognac 130 g. Butter 3 Brötchen	70.9	190.6	43.9 + 48.0	2185	7 Uhr 30 F 3 30 F 11 20 F
—	63.9	600 g. Bohnen 600 g. Rotkohl 10 g. Cognac 100 g. Rindfleisch 2 Eier 70 g. Speck 135 g. Butter 3 Brötchen	70.6	194.3	63.2 + 48.0	2564	7 Uhr 30 F 3 30 F 11 20 F
—	65.2	300 g. Bohnen 2 Eier 40 g. Speck 135 g. Butter 20 g. Cognac 3 Brötchen	26.9	160.6	10.24 + 45.0	9025	7 Uhr 30 F 3 30 F 11 20 F
—	65.3	200 g. Bohnen 500 g. Sauerkraut 2 Eier 135 g. Butter 70 g. Speck 20 g. Cognac 100 g. Fleisch 3 Brötchen	62.4	193.1	31.4 + 45.0	2370	7 Uhr 20 F 3 20 F 11 20 F
—	60.9	400 g. Rotkohl 2 Eier 135 g. Butter 20 g. Cognac 3 Brötchen	23.3	133.4	20.6 + 45.0	1611	7 Uhr 20 E 3 20 F 11 20 F

Datum	Harnmenge	Spez Gewicht und Reaktion	Färbung		Zucker %		Zucker absolut		Aceton		FeCl ₃	Oxybuttersäure	v	B
			qual	quant	polar	red	polar	red	°.	g				
13 II	2100	1015	Spur	—	Spur	—	0	—	0	—	0	—	—	—
20 II	2000	1015	„	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—
24 II	500	1020	„	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—
27 II	1000	1018	„	—	0,7	—	7,0	—	0	—	0	—	—	—
6 III	1500	1010	„	—	0	—	0	—	0	—	0	—	—	—

Eine besondere Vorsicht bei der Insulinbehandlung ist bei Hypertonen geboten. Durch die Untersuchungen von Klinik ist gezeigt worden, daß unter

der in einem leichten hypoglykämischen Zustand eine Apoplexie bekam,

5

Temperatur sinkt
eigentlich
nicht

Darstellung des

Calorien gewicht in	Da	Leber	Eier	Küchen- salz	Öl	Insulin
66	300 g Bohnen 500 g Rotkohl 300 g Sauerkraut 2 Eier 135 g Butter 20 g Cognac 3 Brötchen	340	133,6	53,3 + 45,0	1700	7 Uhr 20 f 3 " 20 f 11 " 20 f
65,5	600 g Rotkohl 500 g Bohnen 200 g Spinat 2 Eier 135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 3 Brötchen	45,6	181,8	60,0 + 45,0	2311	7 Uhr 20 f 3 " 20 f 11 " 10 f
63,9	600 g Rotkohl 500 g Spargel 100 g Schweinefleisch 2 Eier 70 g Speck 135 g Butter 20 g Cognac 3 Brötchen	66,1	101,8	37,8 + 45,0	2407	7 Uhr 20 f 3 " 20 f 11 " 10 f
65,4	400 g Bohnen 200 g Schweinefleisch 2 Eier 135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 4 Brötchen	89,9	200,8	23,6 + 64,0	2531	7 Uhr 20 f 3 " 20 f 11 " 10 f
66,2	600 g Rotkohl 400 g Bohnen 100 g Rindfleisch 2 Eier 135 g Butter 70 g Speck 20 g Cognac 4 Brötchen	72,5	189,8	59,9 + 64,0	2447	7 Uhr 20 f 3 " 20 f 11 " 10 f

überhaupt dieser Warnung anschließen, da es in der Regel Schwerdiabetikerkrank-
heit bei denen Blutungen bei einer schon bestehenden Retinitis auftreten. Man
soll eher eine leichte Blutung im Augenhintergrund mit in Kauf nehmen als einen
schwer diabetischen Patienten das Insulin entziehen. Solch eine Entziehung
läßt sich natürlich nicht prinzipiell regeln, sondern wird von dem jeweiligen
Krankheitszustand abhängen. Hierbei gehören auch die während der Insulin-
medikation beobachteten Blutungen in den ableitenden Harnwegen wie sie
von Thomson und Layton¹¹ von Moritz¹² und von Güdemann¹³ be-
schrieben worden sind. Auch Blutungen in verschiedenen inneren Organen wurden
von Fehrmann und Jakob¹⁴ bei schweren Diabetikern im Komatöse zu-
stande nach Insulininjektionen beobachtet. Diese Neigung zu Blutungen dürfte
sowohl von toxischen Momenten als auch von der von Layton und Baumann¹⁵
wiesenen veränderten Zirkulation abhängen. Trotz dieser vereinzelten un-
angenehmen Zufälligkeiten bei Insulinbehandlung möchten wir auch bei Schwer-

diabeteskranken, die zu Blutungen neigen, nicht von der Insulinbehandlung ab

Diabetesbehand-
lung bei Fett-
leibigkeit oder
Gicht

häufig Auf die Ursache dieser Erscheinung wurde bereits auf S. 370 eingehend eingegangen. Hier soll nur besprochen werden, ob man die Diät bei der Diabetestherapie

aber durchaus angezeigt, sofern man in der gereichten Gesamtkalorienmenge unter dem Bedarf bleibt. Man kann demnach mit Recht sagen, die Diätetik des fettleibigen Diabetikers ist nach denselben Gesichtspunkten zu verordnen, wie wir sie für jeden Diabetiker in der Standardkost aufgestellt haben. Was

die diätetische Behandlung als Insulin ebenso angezeigt ist, ist hier noch zu betonen. Es ist hier noch zu be-

geleitet werden soll. v. Noorden warnt mit Recht vor forcierten und übertre-

Kreislaufinsuffizienz. Zur Entfettung von Diabetikern eignet sich eine stark calorisch unterwertige Kost, die im wesentlichen aus Vegetabilien bestehen soll. Gleichzeitig muß eine strenge Flüssigkeits- und Salzentziehung durchgeführt werden. Die kalorienarme Kost wirkt hier gleichsinnig auf Diabetes und Fettleibigkeit günstig ein. Die Gabe von Thyreoidin ist im allgemeinen zu wider-
rathen, da es die sympathische Erregung des sympathischen Systems
in der Glucose-
bei einzelnen aus-
drücklich ist, mit

kleinen Dosen Thyreoidin unter strenger Beobachtung des Zuckergehaltes des Urins Versuche machen. Wir haben einige Kranke, bei denen die Adipositas der vor herrschende und eine leichte diabetische Störung der Nebenfunktion war, auch mit Thyreoidin abgemagert, ohne eine Verschlechterung der diabetischen Stoff- wechsellage zu bewirken. Jedoch bleiben diese Fälle, bei denen die Fettleibigkeit vorherrscht, die Ausnahme. Jedenfalls soll der Unerfahrene die Ordination von Thyreoidin prinzipiell bei Zuckerkranken meiden.

Was für die diätetische Behandlung der fetten Diabetiker gesagt wurde, gilt auch für die Behandlung der mageren. Wie dort wirkt eine kalorien- arme, eiweißarme, fettreiche Kost. Eine Medikation von Atophan ist ohne Einfluß auf die metabolische Störung und kann deshalb ungestört bei gichtkranken Diabetikern durchgeführt werden. Andererseits ist Insulin ohne Einfluß auf die gichtige Störung, da durch Insulin die Harnsäureausscheidung in keiner Weise verschlechtert wird.

Bei der Besprechung der Theorie der Insulinwirkung ist bereits eingehend auf den Mechanismus der Insulinwirkung und der gleichlaufenden Erscheinung

der Hypoglycämie hingewiesen worden. Hier sei nur auf die klinischen Erscheinungen der Hypoglycämie und ihre Behandlung hingewiesen.

Zu Anfang der Insulinbehandlung festzustellen, den hypoglycämischen Symptomenkomplex, der sich Patienten äußert: starker Hunger, Blutwallungen und Reizbarkeit ausbricht. Der ganze Symptomenkomplex tritt meistens nicht in seiner Gesamtheit auf, sondern nur einzelne Zeichen. In besonders schweren Fällen kommt es zu Verwirrungszuständen, Sprachstörungen und Muskelzuckungen. Der zeitliche Eintritt der Hypoglycämie nach der Injektion schwankt von einer Stunde bis zu fünf Stunden. Bestimmt man während eines solchen Anfalles den Blutzucker,

mit meist dann ein, wenn die Konzentration der Nahrung der gewählten Insulindosis nicht entspricht. In der ersten Zeit der Insulintherapie war man in der Beurteilung der Hypoglycämie ziemlich ängstlich und vermied es peinlich, hypoglycämische Symptome bei der Behandlung auftreten zu lassen. Auch heute noch müssen wir es vermeiden, die Insulindosierung soweit zu treiben, daß unter tags oder auch nachts der Kranke über Schwäche oder Schwindelgefühl klagt, die immer ein Zeichen sind, daß wir uns der Hypoglycämie nähern. Wir stehen aber heute nicht mehr gegenüber, da uns die entsprechenden Maßnahmen der Regel genügen ein

Stückchen Würfelzucker, um rasch die hypoglycämischen Symptome zum Schwinden zu bringen. Es ist immer besser, einfache Zucker und keine Stärke zu geben, da die Resorption und damit die Bekämpfung des Anfalles rascher vor sich geht. Wir lassen aus prinzipiellen Gründen jeden Patienten der unter dauernder Insulinbehandlung steht, immer einige Zuckerstückchen mit sich führen, damit er bei Bedarf sofort hypoglycämischen Symptomen begegnen kann. Bei schweren Anfällen hat man geraten, $\frac{1}{2}$ —1 ccm Adrenalin zu spritzen, gleich laufend mit einer intravenösen oder subcutanen Injektion von 10proz. Traubenzuckerlösung. Nur in den allerseltensten Fällen wird dies nötig sein. Besonders sei hier noch darauf hingewiesen, daß hypoglycämische Zustände auch durch unrichtige Insulinverteilung ausgelöst werden können. Es ist dann nötig, den Urin und das Blut mehrmals am Tage fraktioniert zu untersuchen und fest

zustellen und unterrichte die jugendlichen Patienten genau über die Symptome und die Gegenmaßnahmen. Andererseits muß man sehr Obacht geben, durch eine mahnende Fiktion des Zustandes eine übermäßige Angst vor der Hypoglycämie bei dem Patienten zu provozieren und dadurch psychogene Symptome auszulösen.

Über die Therapie der Hypoglycämie wurde bereits S. 305 gesprochen. Zweifellos hängen diese Anfälle mit dem Verschwinden des Zuckers aus der Gewebeflüssigkeit zusammen und sind nicht wie man anfänglich geglaubt hat, durch andere Dinge verursacht, die dem Sinken des in den Gewebeflüssigkeiten gelösten Zuckers parallel gehen. Ein Schwellenwert, bei dem hypoglycämische

Symptome auftreten existiert nicht im Gegenteil die individuellen Schwankungen sind so groß daß Umher sogar glaubte nicht der niedere Blutzucker sondern die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls rufe die hypoglycämischen Symptome hervor. Wenngleich man dieser Auffassung nicht ohne weiteres beistimmen kann so ist doch die Reaktionsbereitschaft eines jeden Organismus auf niedere Zuckerwerte in den Geweben außerordentlich verschieden.

Wasserretention

Insulin bewirkt eine Wasserretention im Körper. Diese Eigenschaft des Insulins ist bei gesunden wie bei diabetischen Individuen festzustellen. Bei Insulinmastkuren kann man Gewichtsanstiege in wenigen Tagen von zwei und mehr Kilogramm beobachten die hauptsächlich auf Wasserretention zurückzuführen sind. Die plötzlich einsetzende Gewichtszunahme von Diabetikern schon im Anfange der Insulinkur ist im wesentlichen der Wasserretention zuzuschreiben die unter Insulin eintritt. Der Mechanismus der Wasserretention die durch Insulin hervorgerufen wird ist bisher noch reichlich unklar. Der Wassergehalt des Blutes selbst erfährt nur eine geringgradige Veränderung im Sinne einer Eindickung (Wandel und Schmöger⁴⁹⁷ O Klein⁴⁹⁸). Allerdings sehen wir dann bei langdauernder Insulinbehandlung eine Wasseranreicherung des Blutes die wohl einer Wasseranreicherung der Gewebe besonders der Muskulatur parallel geht. Inwieweit die Fähigkeit Zucker wieder zu verwerten mit der Neigung zur Wasserretention gemeinsame Ursachen hat oder inwieweit die Fähigkeit der Leber Glucogen wiederzubilden und festzuhalten das für den Wasserhaushalt so wichtige Leberorgan in ein funktionelles Gleichgewicht setzt oder inwieweit die durch die diabetische Polyurie entwässerten Kolloide beim Aufhören der Polyurie wieder Wasser retinieren läßt sich nach den vorliegenden Arbeiten (O Klein⁴⁹⁸) nicht eindeutig klären. Merkwürdig ist die Beobachtung von O Klein daß Zuckerausscheidungen die nicht auf eine Pankreasstörung zurückzuführen sind unter Insulin keine Wasserretention erweisen lassen.

Es ist ohne weiteres einleuchtend daß diese Eigenschaft des Insulins eine Wasserretention zu fordern bei sehr vielen mageren Individuen durchaus erwünscht ist. Nicht minder wichtig erscheint es aber bei fettleibigen Personen bei Insulinmedikationen eine Wasseransammlung hintanzuhalten. Man muß vor allen Dingen vermeiden Salze zu geben die als Kation Na haben. Die Darreichung des Carbonatgemisches ist aus diesen Gründen bei dauernder Insulinmedikation zu vermeiden. Glücklicherweise erubrigt es sich ja auch bei

da unter Insulin
wieder
ist bei
igkeit

Sind Insulinödeme einmal aufgetreten so sind alle Alkalien aus u Kost fortzulassen und die Nahrungszufuhr auf eine Kost die Säuren entstehen läßt. Gleichzeitige Gaben bereits eingetretene

Nebenwirkungen des Insulins

Erscheinungen von der leichtesten Quaddel angefangen bis zur richtigen entzündlichen Schwellung sind nichts Seltenes. Auch über einen brennenden Nachschmerz wird manchmal ohne sichtbaren Grund geklagt. Man hat geglaubt daß die Spuren Eiweiß die in der Insulinlösung noch vorhanden sind die Empfindlichkeit und die lokale Entzündung auslösen können. Auch dachte man daß einzelne Präparate unbekannte Beimengungen enthalten um die Konservierung zu ermöglichen. Dieser Ansicht gab die Erfahrung Nahrung daß die Patienten ein Präparat ganz gut vertragen und wiederum auf ein anderes Schmerzen und

Einspritzungsstelle

Infiltrationen bekommen. Man muß dann so lange das Präparat wechseln, bis man ein Insulinpräparat findet, auf das der Patient keine Reaktion bekommt. Dies ist uns in allen Fällen auch schließlicb gelungen. Inwieweit diese ganze Reaktion eine Überempfindlichkeitsreaktion ist, steht noch zur Diskussion. Jedenfalls sollen Schmerzen bei der Injektion und auch entzündliche Schwellun-

perer und Strisower⁴⁴⁸ Gigon⁴⁰⁹) Die Blutdrucksenkung ist keine regelmäßige Erscheinung und dürfte keine Bedeutung haben. Insulineinwirkung auf das Wärme- und Stoffwechselgeschehen wurde schon oben diskutiert. Jedenfalls

durch Insulin statthat, ist bisher wohl an einzelnen Fällen untersucht, aber für die Insulintherapie ohne Bedeutung. Auch auf die Wärmeproduktion soll das Insulin einen gewissen Einfluß haben (Noyona⁴⁰⁹ Rosenthal, Licht und Freund⁴⁰⁴). Inwieweit die Senkung der Wärmeproduktion unter Insulin durch das Insulin selbst oder durch die mit Insulin hervorgerufene Stoffwechsellaage hervorgerufen wird, ist nicht zu entscheiden. Ich möchte aber nicht anstehen, zu glauben, daß die bei Insulinmashuren erzielte Gewichtszunahme nicht nur auf Wasserretention beruht, sondern durch eine Stoffwechsellaage (Glucogen-speicherung) hervorgerufen wird, die dem Fettansatz Vorschub leistet.

Falta⁴⁰⁵, Unger und Rosenberg⁴⁰⁶ Minkowski und andere haben Insulinresistente Diabeteskranke beschrieben, die sich hinsichtlich der Insulindosierung nicht in das übliche Schema der Insulindosierung einreihen lassen. Es wurden sogar

noch nie einen solchen beobachtet — den Ausdruck „Insulinresistente“ Fälle geprägt. Es wäre falsch, anzunehmen, daß das Insulin bei diesen Kranken gar keine oder eine gegenteilige Wirkung gehabt hätte. Auch bei diesen sog. Insulinresistenten Fällen hat das Insulin eine blutzuckersenkende und die Zuckerausscheidung vermindemde Wirkung. Allerdings werden viel größere Dosen wie bei den typischen Fällen benötigt.

Aller Wahrscheinlichkeit nach ist die Ursache der sog. Insulinresistenz bei

es sich bei manchen dieser Fälle handle. Rosenthal und bei Diabetes, der durch 1 achtungen führten Rosen- entstammendes, antolytisch tryptische Ferment spalte und unwirksam mache, eine Ansicht, die neuerdings aus der Faltaschen Schule von Depisch und Haasenhrl⁴⁰⁷ durch experi-

Symptome auftreten, existiert nicht, im Gegenteil die individuellen Schwankungen sind so groß, daß Umber sogar glaubte, nicht der niedere Blutzucker sondern die Geschwindigkeit des Blutzuckerabfalls rufe die hypoglycämischen Symptome hervor. Wenngleich man dieser Auffassung nicht ohne weiteres beistimmen kann, so ist doch die Reaktionsbereitschaft eines jeden Organismus auf niedere Zuckerwerte in den Geweben außerordentlich verschieden.

Wasserretention on

Insulin bewirkt eine Wasserretention im Körper. Diese Eigenschaft des Insulins ist bei gesunden wie bei diabetischen Individuen festzustellen. Bei Insulinmuskturen kann man Gewichtsanstiege in wenigen Tagen von zwei und mehr Kilogramm beobachten, die hauptsächlich auf Wasserretention zurückzuführen sind. Die plötzlich einsetzende Gewichtszunahme von Diabetikern schon im Anfange der Insulinkur ist im wesentlichen der Wasserretention zuzuschreiben, die unter Insulin eintritt. Der Mechanismus der Wasserretention, die durch Insulin hervorgerufen wird, ist bisher noch reichlich unklar. Der Wassergehalt des Blutes selbst erfährt nur eine geringgradige Veränderung im Sinne einer Eindickung (Wandel und Schmoger⁴⁹⁷, O Klein⁴⁹⁸). Allerdings sehen wir dann bei langdauernder Insulinbehandlung eine Wasseranreicherung des Blutes, die wohl einer Wasseranreicherung der Gewebe, besonders der Muskulatur, parallel geht. Inwieweit die Fähigkeit Zucker wieder zu verwerten mit der Neigung zur Wasserretention gemeinsame Ursachen hat oder inwieweit die Fähigkeit der Leber, Glycogen wiederzubilden und festzuhalten, das für den Wasserhaushalt so wichtige Leberorgan in ein funktionelles Gleichgewicht setzt oder inwieweit die durch die Aufhören der Polyurie wieder Arbeiten (O Klein⁴⁹⁹) nicht e von O Klein daß Zuckeraus zurückzuführen sind, unter Insulin kei

Es ist ohne weiteres einleuchtend, Wasserretention zu fordern, bei sehr wünscht ist. Nicht minder wichtig erscheint es aber bei fettleibigen Personen bei Insulinmedikationen eine Wasseransammlung hintanzuhalten. Man muß vor allen Dingen vermeiden, Salze zu geben, die als Kationen Na haben. Die Darreichung des Carbonatgemisches ist aus diesen Gründen bei dauernder Insulinmedikation zu vermeiden. Glücklicherweise erubrigt es sich ja auch bei der Insulinbehandlung eine größere Menge Carbonate zu geben, da unter Insulin die alkalischen Salze der Fettsäuren alle verbrannt werden und dadurch wieder Alkali im Körper zur Verfügung steht. Weitgehende Kochsalzeinschränkung ist bei kleinen Insulindosen unnötig, bei großen Insulindosen aber von großer Wichtigkeit.

Sind Insulindome einmal aufgetreten, so sind alle Alkalien aus der Kost fortzulassen und die Nahrungszufuhr auf eine Kost, die Säuren entstehen läßt oder enthält (Schwefelsäure, Phosphorsäure) zu beschränken. Gleichzeitige Gaben

Nebenwirkungen des Insulins

Erscheinungen von der leichtesten Quaddel angefangen bis zur rechtigen Entzündlichen Schwellung sind nichts Seltsames. Schmerz wird manchmal ohne sichtbar, daß die Spuren Eiweiß, die in der Insulinfindlichkeit und die lokale Entzündung einzelne Präparate unbekannte Beime zu ermöglichen. Dieser Ansicht gab d ein Präparat ganz gut vertragen und

Einspritzungsstelle
nachdem Nach

Infiltrationen bekommen. Man muß dann so lange das Präparat wechseln, bis man ein Insulinpräparat findet, auf das der Patient keine Reaktion bekommt. Dies ist uns in allen Fällen auch schließlich gelungen. Inwieweit diese ganze Reaktion eine Überempfindlichkeitsreaktion ist, steht noch zur Diskussion. Jedenfalls sollen Schmerzen bei der Injektion und auch entzündliche Schwellun-

perer und Strisower⁴⁹³, ~

gesunde. Inwieweit eine Beeinflussung der Salzsäureproduktion einerseits und Galleproduktion andererseits (Collazo und Dobreff⁴⁹¹, Detre und Siro⁴⁹²) durch Insulin stattfindet, ist bisher wohl an einzelnen Fällen untersucht, aber für die Insulintherapie ohne Bedeutung. Auch auf die Wärmeproduktion soll das Insulin einen gewissen Einfluß haben (Noyons⁴⁹³, Rosenthal, Licht und Freund⁴⁹⁴). Inwieweit die Senkung der Wärmeproduktion unter Insulin durch das Insulin selbst oder durch die mit Insulin hervorgerufene Stoffwechsellaage hervorgerufen wird, ist nicht zu entscheiden. Ich möchte aber nicht anstehen, zu glauben, daß die bei Insulinmastkuren erzielte Gewichtszunahme nicht nur auf Wasserretention beruht, sondern durch eine Stoffwechsellaage (Glucogenspeicherung) hervorgerufen wird, die dem Fettansatz Vorschub leistet.

Falta⁴⁹⁵, Umber und Rosenberg⁴⁹⁶, Minkowski und andere haben insulinresistente Diabeteskranken beschrieben, die sich hinsichtlich der Insulindosierung nicht in das übliche Schema der Insulindosierung einreihen lassen. Es wurden sogar

noch nie einen solchen beobachtet — den Ausdruck 'insulinresistente' Fälle geprägt. Es wäre falsch, anzunehmen, daß das Insulin bei diesen Kranken gar keine oder eine gegenteilige Wirkung gehabt hätte. Auch bei diesen sog. insulinresistenten Fällen hat das Insulin eine blutzuckersenkende und die Zuckerausscheidung vermindemde Wirkung. Allerdings werden viel größere Dosen wie bei den typischen Fällen benötigt.

Bei Diabetes, der durch Leuchtungsprozess kompliziert wurde. Diese Beobachtungen führten Rosenthal zu dem Schluß, daß im Blut ein dem Eiter entzweigendes, autolytisches Ferment kreise, das das Insulin ähnlich wie das tryptische Ferment spalte und unwirksam mache, eine Ansicht, die neuerdings aus der Faltschen Schule von Depisch und Hasenöhrl⁴⁹⁷ durch experi-

mentelle Befunde bekräftigt wurde. Diese Autoren konnten zeigen, daß Eter tatsächlich Insulin spaltet und unwirksam macht. Ferner konnten sie mit Serum von einem insulinresistenten Patienten die Insulinwirkung bei Tieren einschränken. Inwieweit tatsächlich bei den sog. insulinresistenten Fällen diese Eigenschaft durch ein autolytisches Ferment des Serums verursacht wird, läßt sich nach den vorliegenden Untersuchungen nicht mit Sicherheit entscheiden. Es dürfte wahr scheinlich sein, daß bei der Verschiedenheit des klinischen Bildes der bisher beschriebenen Ausnahmefälle die benötigte größere Insulinmenge bei den ver schiedenartigen Fällen nicht eine einheitliche Ursache haben dürfte. Eine dieser Ursachen kann wohl ein Übermaß von autolytischem Ferment im Serum sein. Zweifellos sind die insulinresistenten Fälle eine besondere Seltenheit. Wir sehen, daß sich auch bei typischen Patienten die Insulinmedikation nicht absolut schematisieren läßt, da der eine mehr der andere weniger benötigt. Auch hier ist ein fließender Übergang von typischen Insulinwirkungen zu atypischen Insulinwirkungen gelegentlich festzustellen.

ed kamentöse
Behandlung

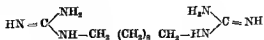
Die chemische Forschung hat seit der Entdeckung des Insulins nicht auf gehört, den wirksamen Körper des Langerhansschen Inselextraktes der im Insulin enthalten ist, zu suchen und chemisch zu identifizieren. Es ist zweifellos eine der reizvollsten Aufgaben der analytischen und synthetischen Chemie diesen Körper zu finden. Es wird nur eine Frage der Zeit sein, wann dies gelingen wird, da man in dem Blutzucker einen Test hat, der dem analytischen Chemiker ein deutig zeigt, welchen Weg er bei der Fraktionierung des Insulinextraktes zu gehen hat. Hinweise über die Art des Körpers hat man in dem Schwefel und Stickstoffgehalt des Insulins erblickt. Ein weiterer Hinweis ist in der Empfind

h
t
s
molekular konstitutionellen Eigenschaften ist, welcher die Wirkung aus
sollte ein Ferment ungeformter Struktur sein, das die Insulinwirkung verursacht. Gegen diese Ansicht spricht sehr vieles, vor allen Dingen aber die Festigkeit der Insulinlösung gegen alkoholische Salzsäure bei hohen Temperaturen. Die Entscheidung wird aber letzten Endes die experimentelle Arbeit haben, der es gelingen dürfte, dieses Problem zu lösen.

*synthetisch

Dieses Problem wurde von Frank⁵⁰⁸ und seinen Mitarbeitern gedanklich von einer anderen Seite angegangen. Die Forscher stellten sich die Aufgabe, bekannte Substanzen mit blutzuckerberabsetzender Wirkung zu untersuchen und Substanzen synthetisch zu erzeugen, die ähnlich wie das Insulin auf den Blutzucker wirken. Frank und seine Mitarbeiter gingen von der durch Watanabe gefundenen Tatsache aus, daß das Guanidin in großen Dosen den Blutzucker zu senken imstande ist. Sie versuchten nun, einen Körper der Guanidinreihe herzustellen, der wohl die blutzuckersenkende Wirkung des Guanidins noch besitzt, die krampferregende und toxische Komponente der

auch die krampferregende Wirkung des Guaninderivates ist. Auf diese Weise gelangten sie zu einem Körper, der die blutzuckerherabsetzende und geringe mentell aufweist. Diese Substanzen.



eine Substanz, die von Schering unter dem Namen Synthalin in den Handel gebracht wird. Nach den Angaben von Frank wird das Präparat folgendermaßen dosiert:

Die therapeutische Einzeldosis des Synthalins beträgt 20–25 mg. Nach dem Vorschlag von Frank wird bei der Synthalinbehandlung so vorgegangen, daß am ersten und dritten Tage 2mal 25 mg, am zweiten Tage 1mal 25 mg gegeben

der von Frank aufgestellten Schematas wiedergegeben

	morgens	abends		morgens	abends
1. Tag	20 mg	20 mg	9. Tag	25 mg	25 mg
2	20	—	10	20	—
3	20	20	11	25	25
4	—	—	12	—	—
5	25	20	13	25	25
6	20	—	14	25	—
7	25	20	15	25	25
8	—	—	16	—	—

u9w

Seit der ersten Publikation von Frank⁵⁰⁹ sind sehr viele widersprechende Mitteilungen über den Erfolg des Synthalins veröffentlicht worden. Die Angaben, daß bei längerer Darreichung des Synthalins Beschwerden von seiten des Magen-

der ersten Tablette über Appetitlosigkeit und Brechreiz klagten, haben aber andererseits auch bei langer dauernder Gabe gute Verträglichkeit beobachtet. Das Wesentliche in der Beurteilung des Synthalins dürfte aber die Tatsache sein, daß die Zuckerausscheidung nur in leichten und mittelschweren Fällen herunter-

geben

Der Wirkungsmechanismus des Synthalins ist noch ungeklärt. Die ursprünglichen Angaben von Frank⁵⁰⁹ und Mitarbeitern besagen, daß ebenso unter Synthalin wie unter Insulin Leberglycogen gebildet wird. Neuere Arbeiten, besonders die Arbeit von Staub⁵¹⁰, scheinen dies nicht zu bestätigen.

Wenngleich das Synthalin in der Diabetestherapie nur einen ganz beschränkten Indikationsbereich und zwar nur bei leichten Fällen haben wird,

Das Prinzip des Synthalins ist so einfach, daß es nicht zu tun. Es scheint aber durchaus möglich, daß ähnliche Amino- oder Abwandlungsprodukte aus Aminosäuren in Peptidverknüpfung das wirksame Prinzip des

Der Kohlenhydratstoffwechsel

Inselextrakte ausmachen Wir selbst haben derartige Peptide und Amine de Cystins untersucht, allerdings ohne Einwirkung auf den Blutzucker zu finden. Es ist wohl zunächst nötig, die analytischen Daten über die wirksame Substanz weiterzufordern, um mit Analogieschlüssen synthetisch diese Frage anzugehen. Es sei noch bemerkt, daß die Angabe von Ahe! 11, das wirksame Produkt krystallinisch in Händen gehabt zu haben, der Nachprüfung durch Freudenberg 119 und seine Mitarbeiter nicht standgehalten hat.

In früheren Zeiten wurde der Diabetes mellitus mit einer Unzahl von Mitteln behandelt, aber keines dieser Mittel hielt einer kritischen Nachprüfung stand. Mit die ältesten Diabetesmittel sind Teeaufgüsse, Dekokte aus verschiedenen Wurzeln und Blättern. Heidelbeerblättertee, Bohnenhülentee, Knoblauchabkochungen und andere pflanzliche Extrakte wurden gebraucht. Nach der Entdeckung des Insulins glaubte man vielleicht, in diesen Volksmitteln Pflanzen vor sich zu haben, die insulinähnliche Substanzen enthalten. Nur bei Myrtilus (Heidelbeerblättern) und in Hefen ist in geringen Konzentrationen eine blutzuckersenkende Substanz gefunden worden, deren Wirksamkeit aber wegen der in konzentrierteren Lösungen gleichzeitig vorhandenen toxischen Substanzen sich nicht auswerten läßt. Bislang wurde kein Pflanzenextrakt gefunden, der nennenswerte Insulinwirkung hatte.

In früheren Zeiten versuchte man, den Diabetiker mit Opium zu behandeln, und tatsächlich sahen sowohl J v Mering als auch v Noorden durch Opium, die Glucosurie etwas zurückgehen. Einer systematischen Behandlung mit Opium ist dringend zu widerraten. Wohl kann man gewisse Restzustände einer Glucosurie nach diätetischer Behandlung durch kleine Opiumgaben vollständig zum Verschwinden bringen, doch ist es durchaus nicht ratsam, Opiume längere Zeit Diabetikern zu geben. Die Wirkung auf die Darmtätigkeit und auch auf die Psyche ist nicht günstig für den Diabetes. In neuerer Zeit sucht man die Opiume durch andere Sedativa zu ersetzen. Man gab kleine Dosen Brom in Form von Bromnatrium, Adalin und auch Luminal. Zweiselflos sind diese Sedativa bei geringgradigen Zuckerausscheidungen die durch Aufregungen entstehen, günstig in ihrer Wirkung, jedoch kommen sie für eine ernsthafte Diabetestherapie nicht in Frage. Substanzen, die das vegetative System beeinflussen, wurden auch für die Behandlung des Diabetes versucht. Atropin, Physostigmin und Pilocarpin zeigen keinen Erfolg. In neuerer Zeit gab man Ergotoxin, um die sympathisch chromaffine Erregung zu dämpfen und die Glucogenmobilisierung hintanzuhalten. Ein eindeutiger Erfolg wurde auch vom Ergotoxin nicht gesehen. Unter der Unzahl von Geheumitteln spielen einige Hefepreparate eine gewisse Rolle. Weder theoretisch noch praktisch hat auch aber für Hefepreparate eine Berechtigung erwiesen.

Die Angabe von Singer 120, daß mit Caseosauinjektionen, d. h. unspezifischer Proteinkörpertherapie, auf die Glucosurie dauernd eingewirkt werden könne, ist durch eine große Zahl von Nachprüfungen als nicht haltbar gefunden worden. Selbstverständlich kann man alles unspezifisch behandeln. Man sollte aber froh sein, daß man endlich eine Störung so weit meistern kann, daß sie einer spezifischen Behandlung zugänglich wird. Dies ist in eindeutiger Weise beim Diabetes mellitus der Fall, den wir heute durch das Insulin tatsächlich spezifisch etiologisch behandeln können.

Badekuren.

Von den Orten, die von alters her von Diabetikern aufgesucht werden sind Karlsbad, Marienbad, Neuenahr, Vichy die bekanntesten. Mergentheim, Tarasp, Bertrich, Salzbrunn, Homburg beherbergen ebenfalls unter ihren Kurgästen reichlich Diabetiker. Neuenahr, Salzbrunn und Vichy sind einfache alkalische Wasser, Bertrich, Karlsbad, Marienbad, Mergentheim 121.

alkalisch sulfatische Wasser während Kasser
 fache Kochsalzquellen sind Nach unsere
 Ätiologie des Diabetes mellitus wird es wo
 dieser Wasser einen entscheidenden Einfluß
 Bauchspeicheldrüse einzuraumen Wenngleich indirekt vom Darm aus ein
 gewisser Einfluß auf die äußere Sekretion der Drüse ausgelöst wird so ist
 damit doch nicht gesagt daß auch die innere Sekretion irgendwie durch diese
 Wasser angeregt werden kann Ich mochte aus diesem Grunde auf die theo
 retischen Arbeiten die einen Einfluß der verschiedenen Wasser nachzuweisen
 verauchen nicht näher eingehen weil ich glaube daß die Voraussetzungen zu
 einer derartigen Untersuchung nicht gegeben erscheinen und einer strengen
 wissenschaftlichen Kritik nicht in allen Punkten gerecht werden

Wenn man auch der Trinkkur keinen entscheidenden therapeutischen Effekt
 auf die diabetische Störung zuerkennt so soll damit keineswegs gesagt sein daß
 ein Kuraufenthalt in irgendeinem dieser schonen Badeorte nicht in manchen
 Fällen anzuraten wäre Der Kureffekt dürfte vor allem darin zu erblicken sein

neuen chemischen Untersuchungsmethoden angeeignet haben Besonders die Leicht
 kranken sind die geeigneten Patienten um in derartige Kurorte geschickt zu
 werden Wir sehen sogar recht häufig daß die Patienten mit geringer Zucker
 ausscheidung bei einer ruhigen Lebensweise ihre Zuckerausscheidung verlieren
 und mit einer erheblich höheren Toleranz nach Hause zurückkehren Es ist aber

richtungen der oben angegebenen Kurorte zu erblicken da in diesen Orten in fast
 allen Gasthäusern eine Zuckerdiät verabfolgt wird Sofern es aber nicht nur auf den
 Kohlenhydratgehalt der Kost ankommt kann man auch in den Kurorten die
 Patienten nicht wahllos die entsprechende Zuckerdiät essen lassen und es wird

Ratsamste daß die Diabeteskranken auch an Kurorten in diätetisch geleiteten
 Heilanstalten verpflegt werden Es ist hier noch sehr viel Aufklärungsarbeit
 beim Publikum zu leisten das auch heute noch Heilwirkungen von Kurfaktoren
 erwartet die tatsächlich keine Heilwirkung bringen Der Arzt soll natürlich
 die psychische Wirkung die ein dampfender Sprudel auf das Gemüt eines
 Patienten ausübt nicht unterschätzen und diese psychischen Momente zur

maßen so nur unter der Hand die für die Heilung wichtigen Faktoren untergeschoben werden. Es geschieht dann nur zu leicht, daß der Patient das Unwichtige tut und das Wichtige, was ihm ja vom Arzte scheinbar nur als Begleitmaßnahme verordnet wird, vernachlässigt. Mit kurzen Worten: es muß auch in dem Kurort dem Patienten immer und immer wieder eingehämmert werden, daß das Wichtigste die Diät ist und daß das Unterstützende die Kurmittel des Bades sind.

Über eine klimatische Einwirkung auf den Diabetes mellitus sei es durch Hochgebirge, sei es durch Aufenthalt an der See, kann man nur so viel sagen, daß Seeklima und Höhenklima die auf den Gesamtumsatz eine stimulierende

Wirkung haben.
Die direkte Sonnen-
strahlung
in Kurorten sind

anzuempfehlen. Anstrengende Touren sind auch Leichtdiabetikern strengstens zu widerraten.

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen über Chemie und Physiologie der Kohlenhydrate

W. v. Noorden, Handbuch der inn. Med. 5. Aufl. 1923 — Armbrust, Übersetzung — Bergmann M.

W. v. Noorden, Handbuch der inn. Med. 5. Aufl. 1923 — Armbrust, Übersetzung — Bergmann M.

W. v. Noorden, Handbuch der inn. Med. 5. Aufl. 1923 — Armbrust, Übersetzung — Bergmann M.

des Stoffwechsels, 2. Aufl., Berlin 1903 — Noorden, C v., u. S. Isaac. Die Zucker-

Zusammenfassende Darstellungen über Diabetes

ausgegeben von A. A. Knapp, Philadelphia u. New York 1923 —
 Labbé Le diabète sucré Paris 1920 — Lecorché Traité du diabète Paris 1877 —
 Lenné Die Zuckerkrankheit Berlin 1908 — Léprie Le diabète sucré Paris 1909 —
 Flückiger Die Zuckerkrankheit Berlin 1908 — Léprie Le diabète sucré Paris 1909 —

- Verh Ges inn Med 1921 — Grafe, E. u E v Schröder. Dtsch Arch klin Med 11
 156 (1924), Erg inn Med 5, 449 (1924), Fortschr Ther 2, 37 (1926) — (8) Kiliani
 Arch Pharmaz 233, 320 (1895), 234, 487 (1896), 254, 261 (1916), Ber 38, 4040 (1900) —
 (9) Windaus u Hermanns Ber 48, 979 (1915) — (10) Fischer, E. Ber 47, 195 (1914),
 Chem Zbl 1, 1668 (1913) — (11) Bergmann u Schotte: Ber 54, 440 (1921) —
 Fischer, E. Bergmann u Schotte Ber 53, 509 (1920) — Bergmann, Schotte
 u Lechinsky Ber 53, 158 (1922) — (12) Voit, F. Dtsch Arch klin Med 58, 523
 (1897) — Bingel, A. Arch f exper Path 64, 1 (1910) — (13) Roubitschek, R. Klin.
 Wschr 1923, Nr 35, 1647 — (14) Karrer u Nageli Helvet chim Acta 4, 264, 812 (1921) —
 Karrer Z angew Chem 35, 85 (1922) — (15) Pringsheim, H. u Goldstein Ber 55, 1449 (1922) —
 J chem Soc 124, 898 (1923) — (16) Maquenne Bull III 20, 1218 (1903), 33, 723
 (1903), 35, 1—XV — (17) Pringsheim, H. u Goldstein Ber 55, 1449 (1922) —
 Pringsheim u Wolfsohn Ber 57, 887 (1924) — (18) Maquenne Bull III 20, 1218 (1903), 33, 723
 123/124, 2666 (1923) — (19) Karrer Z angew Chem 35, 88 (1922) — (20) Ling u Nanji, J chem Soc
 heim H. u Goldstein Ber 55, 1449 (1922) — (21) Herzog u Jancke Ber 53, 2162
 (1920) — (22) Gatn Grzeszka Pflügers Arch 102, 569 (1904) — (23) Laquer
 H S Z 122, 44 (1922) — (24) Pringsheim, H. Biochem Z 156, 109 (1925) — (24) Meyer, K. H. u Mark Ber 61, 513 (1923) Z physik. Chem Abt
 (1922) — (25) Meyer, K. H. u Mark Ber 61, 513 (1923) Z physik. Chem Abt
 2, 115 (1929) — (26) Pringsheim, H. Biochem Z 156, 109 (1925) — (27) Laquer
 (30) Neuberg, C. Der Harn Berlin Julius Springer 1911 — Hoppe Seyler-Thier
 felder Physiologisch und pathologisch chemische Analyse Berlin Julius Springer 1924 —
 u Meisenheimer Ber 43, 1773 (1910) — (31) Lobry de Bruyn u A van Ekenstein Ebenda 14, 203
 Pays Bas 14, 156 (1895), 16, 257, 262, 274, 282 (1897), Ber 28, 3078 (1903) — (32) Buchner
 (1895), 15, 92 (1896), 16, 257, 262, 274, 282 (1897), Ber 28, 3078 (1903) — (33) Lobry de Bruyn u A van Ekenstein Ebenda 14, 203
 u Neuberg Ber 33, 3099 (1900) — (34) Michaelis, L. u P. Rona. Biochem Z 47
 Z 32, 173, 177 (1911) — (35) Euler, v. u Kullberg H S Z 74, 15 (1911) — Euler, v.
 u Ohlsen Biochem Z 78, 238 (1917) — Neuberg, J. 16, 609 (1922) — (36) Neubergu Farber
 Proc roy Soc B 81, 628 (1909) — Euler, v. u Kullberg H S Z 74, 15 (1911) — Euler, v.
 Lebedew u Grizunoff Ber 43, 3256 (1912) — Hardeu u Henley Biochem Z 21
 1216 (1927) — (37) Robison, A. Biochem J 16, 609 (1922) — (38) Young
 Biochem Z 78, 238 (1917) — Neuberg, J. 16, 609 (1922) — (39) Neubergu Farber
 253 (1918) — (40) Wohl, H. Biochem Z 5, 45 (1907) — (41) Dakin, H. D. J of biol
 Chem 14, 423 (1913) — (42) Neuberg, J. 16, 609 (1922) — (43) Neubergu Farber
 S auch Pringsheim Zuckerkemie, S 222 — (44) Neuberg u Mitarbeiter Biochem Z
 101—15 — S besonders C. Neuberg, u L. Karczag Ebenda 36, 60, 68, 76 (1911),
 37, 170 (1912) Ber 44, 2477 (1911) — Neuberg u Rosenthal Ebenda 36, 60, 68, 76 (1911),
 (45) Neuberg, C. u E. Farber Biochem Z 78, 238 (1917), Ber 52, 1677 (1919) — Neuberg, C. u E. Rei
 furth Ebenda 89, 365 (1918), 92, 234 (1918), Ber 52, 1677 (1919) — Neuberg, C. u E. Rei
 u K. Ludecke Ber 52, 1385 (1919) — (46) Connatz, H.
 (1919) — (47) Zerner Ber 53, 325 (1920) — (48) Neuberg u Reinthurth Ber 52, 167
 238 (1916) — Neuberg, C. u J. Hirsch Ebenda 96, 175 (1919) — Neuberg, C.
 J. Hirsch u E. Reinthurth Ebenda 105, 307 (1920) — Neuberg, C. u W. Ursam
 Ebenda 110, 193 (1920) — (49) Parnas Biochem Z 28, 274 (1910) — (50) Literatur a bei
 Kruse, W. Allgemeine Mikrobiologie Leipzig 1910 — (51) Neuberg, C. u W. Ursam
 E. Wolff Biochem Z 112, 144 (1920) — (52) Neuberg, C. u W. Ursam
 Z 117, 269 (1921) — (53) Wehmer, C. Ber 54, 1663 (1918) — Ehrlich, F. Ber 4
 3734 (1911) 52, 63 (1919) — (54) Neuberg, C. u P. Mayer H S Z 29, 256 (1900) —
 Mayer, P. Ebenda 32, 518 (1901), Z klin Med 47, 68 (1902), Berl klin Wschr 1903
 292 — (55) Baer, J. u L. Blum Arch f exper Path 65, 1 (1911) — (56) Sundvik
 Malyss Jb 1896, 76 — (57) Fischer, E. u O. Piloty Ber 24, 521 (1891) — (58) Falck
 Munch med Wschr 1902, 1483 — (59) Hamäläinen Skand Arch Physiol 30, 196
 (1913) — (60) Embden, G. Hofm Beitr 2, 691 (1902) — (61) Embden, Griesbach
 u Schmitz H S Z 93, 1 (1914) — S auch Embden Zusammenfassende Darstellungen
 — (62) Embden, G. u M. Zimmer
 mann H S Z 167 (1927) — (63) Lépine, R. Le diabète sucré Paris 1909, O r 110
 742 (1890), 120, 139 (1895) — (64) Slosser, A. Arch internat Physiol 11, 154 (1911) —
 146, 411, 604, 1185 (1891) — (65) Slosser, A. Arch internat Physiol 11, 154 (1911) —
 (66) Kraske, B. Biochem Z 43, 81 (1912) — (67) Kondo, K. Ebenda 45, 88 (1912) —
 (68) Levene, P. A. u G. M. Meyer J of biol Chem 11, 361, 12, 265 (1912), 14, 149
 551 (1913), 15, 65, 475, 16, 555, 17, 443 (1914) — (69) Magnus Levv Hofm Beitr 2
 261 (1904) — (70) Noorden, K. v. jun Biochem Z 45, 84 (1912) — (71) Hermann, L.

(83) Embden, G.
G, E Schmitz
Physiol 26 671 (1
(87) Dakin, H I
(1913), 16 505 (— (89)
95 211 (1909) — (90) P
15 177 (1913) — (90) P
Ebenda 107, 60 (1920),
33 Kongr inn Med 19

in Z Biol 84 101 (1909) — (99) Batelli, E,
Biochem Z 95 296 (1919) — (99) Batelli, E,
— (100) Mayer P Biochem Z 62 462 (1914),
Klin
gegen
1914),
t, L
, 121,
) Grube K Hugels Amer J Physiol 27, 341,
R u R G Pearce Amer J Physiol 27, 341,
1923) —

(141) Thannhauser, S J, u G Tischhauser. *Munch med Wschr* 1924, Nr 41, 1413, Nr 42, 1469, 1471 — (142) Allard. *Arch f exper Path* 59, 111 (1908) — (143) Landergren, E. *Skand Arch Physiol* 13, 112 (1903) — (144) Zeller, H. *Arch f Physiol*

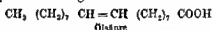
(1909) — (150) Falta, Groten Staehelin Hofm *Beitr* 10, 199 (1907) — (151) Macleod,

1900, 111 00 (1900) — (206) Neubauer, E. *Biochem Z* 62, 118 (1913) —
exper Biol a Med 8, 110 (1911) — (207) Snyder, C D, L E Martin u M Levin. *Amer J Physiol* 62, 442 (1922) —
 (207) Snyder, C D, L E Martin u M Levin. *Amer J Physiol* 62, 442 (1922) — (208) Brösamlen, O. *Dtsch*
Path 3, 393 (1906), 5, 233 (1909) —
 (209) Ebenda 136 1 (1921), *Kongr*
J Physiol 81, *Proc* 13 (1913) —
 (210) Langendorff Du Bois
 vermann, E. *Z Nervenheilk* 47, 48.

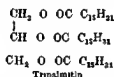
VI. Fettstoffwechsel.

Chemischer
Aufbau

Die Fette sind esterartige Verbindungen von Alkoholen mit Fettsäuren. Der Alkohol, der sich mit einer Fettsäure verestert, kann verschiedene Wertigkeiten haben. Bei den mehrwertigen Alkoholen kann eine Alkoholgruppe und können auch alle Alkoholgruppen mit Fettsäuren zu einem Ester zusammentreten. Die im tierischen Körper vorkommenden Fette sind im wesentlichen Ester des Glycerins mit höheren Fettsäuren, und zwar mit der Palmitinsäure $C_{16}H_{32}O_2$, mit der Stearinsäure $C_{18}H_{36}O_2$ und der ungesättigten Ölsäure $C_{18}H_{34}O_2$. Die Ölsäure hat ihre doppelte Bindung in der Mitte des Moleküls.



Die Ölsäure vermag wie alle ungesättigten Fettsäuren an die doppelte Bindung Wasserstoff oder Halogen zu addieren. Auf diese Weise kann man durch die addierten Jodatome (Jodzahl) die Mengen der in einem Fett enthaltenen ungesättigten Fettsäuren bestimmen. Als Typus eines sogenannten Neutralfettes sei das Tripalmitin angeführt, bei dem alle drei Alkoholgruppen des Glycerins durch die Palmitinsäure verestert sind.



Es gibt Neutralfette, die mit Radikalen der gleichen Fettsäure Tripalmitin, stearin, olein, verbunden sind. Es gibt aber auch Neutralfette, bei denen in einem Glycerid verschiedene Fettsäureradikale vorhanden sind. Je nachdem mehr oder weniger ungesättigte Fettsäureradikale in einem Triglycerid vorhanden sind, ist das entsprechende Fett fest oder flüssig. Das Triolein ist flüssig. Flüssige Fette heißt man Öle. Sie kommen im wesentlichen in pflanzlichen

Paraffinreihe, esterartig zusammentreten

Alkohole der zyklischen Reihe

die Gruppe der Sterine, die Cholesterinester, die wichtigsten Vertreter sind

Physikalische
Eigenschaften

Die Fette unterscheiden sich von den Kohlenhydraten und dem Eiweiß nicht nur durch ihr verschiedenes Aussehen sondern auch durch ihre andersartige Löslichkeit. Während Eiweiß und Kohlenhydrate fast nur in wässrigen Lösungsmitteln löslich sind, sind die Fette in den meisten organischen Lösungsmitteln Äther, Chloroform, Benzol, Schwefelkohlenstoff und Tetrachlorkohlenstoff löslich. Auch Alkohol löst einen Teil der Fette. Beim Schütteln mit Wasser

geben die Fette eine trübe milchige Flüssigkeit aus der sich beim Stehen allmählich Tropfen absetzen die sich an der Oberfläche ansammeln da das spezifische Gewicht der Fette kleiner ist als das von Wasser. Eine derartige feinste Verteilung von Fett in Wasser ist für den Transport des Fettes in den wässrigen Körperflüssigkeiten die gegebene Verteilungsbedingung. Man nennt eine derartig feinste Verteilung in Tropfenform in einem wässrigen Lösungsmittel eine Emulsion. Durch Zusatz eines stark wasserbindenden Kolloids z. B. durch Zusatz von Gummi arabicum kann eine derartige Emulsion stabilisiert werden. Die Rolle des Gummi arabicum dürfte in der Körperflüssigkeit Erweißkolloide spielen.

Die Darstellung der Fette in reinem Zustande ist sehr schwierig weil sie mit wenig Ausnahmen nicht kristallisieren. Das Glycerid der Palmitin und Stearinsäure ist bei gewöhnlicher Temperatur fest und kristallisiert. In der Natur kommen die Fette nicht als reines chemisches Individuum in kristallisiertem Zustande vor sie sind immer in Gemischen vorhanden die sich gegen seitig lösen. Bei der großen physikalischen Ähnlichkeit die allen Fetten gemeinsam ist kann die Isolierung nur schwer erfolgen.

Behandelt man die Fette mit Alkali in der Wärme so zerfällt das Fett durch Verseifung Wasseraufnahme in Alkohol und fettsaures Alkali. Man nennt eine derartige Hydrolyse Verseifung. Die Salze der Fettsäuren heißen mangenemheim Seifen. Man spricht von Alkoholen und von Kalkseifen je nach der Art der Lauge die mit der Fettsäure zur Salzbildung zusammentritt. Den gleichen Verseifungsprozeß der im Reagenzglas durch Alkali bewirkt wird kann der Organismus durch bestimmte Fermente ausführen. Derartige fettsäure spaltende Fermente heißen Lipasen oder Steapsine. Sie sind im pflanzlichen und tierischen Organismus weit verbreitet. Bei der Verseifung eines Fettes kann der das Fett bildende Alkohol fast immer leicht isoliert werden dagegen hält es schwer die Fettsäuren rein zu gewinnen und bei ungesättigten Fettsäuren sekundäre Veränderungen durch die Verseifung auszuschalten. Aus diesem Grunde ist die Kenntnis über den Aufbau der verschiedenen Fette noch eine recht dürftige.

Außer den Neutralfetten kommen im tierischen Organismus ständig Fettsäuren vor die als Zwischenstufen beim Auf und Abbau des Fettmoleküls anzusehen sind. Es ist bisher noch vollständig unbekannt wie die langen Ketten der Fettsäurereißen vom pflanzlichen und tierischen Organismus synthetisiert werden und aus welchen Vorstufen ihre Bildung stattfindet. Von den Kohlenhydraten ist sicher erwiesen daß sie in Fett übergehen können. Aber auch hier ist der feinere Mechanismus der Reaktion noch ungeklärt. Da wir bisher keine Zwischenkörper kennen. Wahrscheinlich spielt hier die Essigsäure welche durch Dehydrierung wieder zu Bernsteinsäure zusammengefügt und zu langen Fettsäureketten aufgebaut werden kann eine noch ungeklärte Rolle. Auch das Eiweiß kann mit Teilen seines Moleküls Fett bilden. Der Weg von einer des aminierten Aminosäure zu einer langbedingten Fettsäure konnte ebenfalls auf dem Wege einer Dehydrierung erfolgen. Es ist merkwürdig daß wir über diese einfachen physiologischen Vorgänge nur geringe experimentelle Kenntnisse besitzen. Die Fette enthalten von allen Nährstoffen am wenigsten Sauerstoff im Molekül. Wird Fett im Organismus verbrannt so ist zur Verbrennung sehr viel Sauerstoff nötig. Aus diesem Grunde ist der respiratorische Quotient (s. S. 8) bei Fettverbrennung sehr niedrig (R. Q. bei Fett 0.707 bei Eiweiß 0.801 bei Kohlenhydrat 1.000). Eine offene Frage ist es inwieweit aus Fetten Kohlenhydrate gebildet werden können. Diese für alle Stoffwechselprozesse grundlegende Überlegung wurde bereits in dem Kapitel des Kohlenhydratstoffwechsels (s. S. 272) abgehandelt. Es sei hier nur nochmals betont daß wir bis heute keine sicheren experimentellen Beweise für den Übergang von Fett in Kohlenhydrate

Beziehungen zu den übrigen Nährstoffen im Stoffwechsel

besitzen obgleich die theoretische Möglichkeit nach der dort angeführten chemischen Formulierung als gegeben erscheint

Fettverdauung
Lipasen.

Die Fette, welche mit der Nahrung aufgenommen werden, werden in der Mundhöhle chemisch nicht verändert. Es ist lange eine offene Streitfrage gewesen, ob im Magen die Fette zerlegt werden können. Derartige fettsplittende Fermente, die unter den Sammelbegriff der Esterasen fallen, bezeichnet man allgemein als Lipasen. Die Schwierigkeit, eine derartige Lipase im Magen einwandfrei nachzuweisen, besteht darin, daß der Magensaft in der Regel, wie verschiedene Autoren und neuerdings Boldyreff¹ zeigen konnten, ständig durch Zurückfließen von Darmsaft verunreinigt ist, so daß dadurch ein Vorhandensein einer Lipase im Magensaft vorgetauscht werden kann. Andere Autoren so Laqueur² und Davidsohn³ konnten aber zeigen, daß die Lipase des Magens als Proferment sezerniert wird, das durch den gewöhnlichen Aktivator der Lipase durch die Galle nicht aus der unwirksamen Vorstufe zum wirksamen Ferment gebracht werden kann (Takata⁴). Die Magenlipase benötigt eine äußerst feine Emulsion des Fettes wie sie in der Milch vorhanden ist. Aus diesem Grunde scheint die Magenlipase im Säuglingsalter eine gewisse Bedeutung zu haben, während im späteren Lebensalter ihre fettsplittende Wirkung im Magen unwichtig wird. Nach den vorliegenden Untersuchungen kann aber kein Zweifel bestehen, daß tatsächlich die Magenschleimhaut eine Lipase abgibt, die in den Vorbedingungen zu ihrer Wirkung von den Lipasen des Darmtrakts verschieden ist. Man kann sagen, daß normalerweise die Fettverdauung im Magen sicherlich sehr unbedeutend ist und die hauptsächlichste fettsplittende Wirkung erst durch die Fermente des Dünndarmes einsetzt. Hier sind die Bedingungen zur Fettsplittung außerordentlich günstig. Zunächst ist das alkalische Milieu des Dünndarmsaftes geeignet, aus bereits vorhandenen Fettsäuren Seifen zu machen und dadurch eine Emulgierung des Neutralfettes herbeizuführen. Die Emulgierung des Fettes im Darm wird dann besonders durch die Galle zuwege gebracht. Gallensäure Salze vermögen das Fett in einen feinsten Zustand der Emulgierung zu bringen und dadurch die Einwirkung von splittenden Fermenten zu erleichtern. Fettseifen und gallensäure Salze gehen an die Grenzfläche von Fett und Wasser, vergrößern dadurch die Oberfläche und setzen die Oberflächenspannung an den Grenzflächen herab. Je größer die Oberfläche, desto feiner die Emulsion. Fettseifen, die in kleinen Mengen wahrscheinlich schon im Magen durch die geringe Magenlipasewirkung entstehen und gallensäure Salze schaffen im Darm die Vorbedingungen für die Entstehung einer großen Oberfläche des Neutralfettes in Gestalt einer feinen Emulsion, so daß die Lipasen des Darmkanals ein Optimum ihrer Wirkung entfalten können. Im Darmkanal wird eine Lipase vom Pankreas sezerniert, die durch die Galle wirksam wird. Claude Bernard⁵ wies als erster eine Fettsplittung durch Pankreassekret nach, während v. Furth und Schutz⁶ zeigen konnten, daß das aktivierende Prinzip der Pankreaslipase die Gallensäuren darstellen (s. S. 481-512).

Von besonderem Interesse sind die Untersuchungen von Wieland⁷, der nachweisen konnte, daß die Cholemsäure der Galle keine einheitliche Substanz ist, sondern aus zwei Komponenten besteht, nämlich aus g von Desoxycholemsäure und b von Desoxycholemsäure. Diese beiden Komponenten sind bei Gallenzustandstörungen immer gleichzeitig zu beobachten. Daß aber auch der Pankreas- und Darmsaft ohne wesentliche Beimengungen von Galle Fette zu splitten vermag, kann man im Reagensglasversuch nachweisen, jedoch tritt die Splittung nicht so vollständig ein, als wenn Galle zugegen ist. Die Wirksamkeit der Pankreaslipase wurde durch die Arbeiten von Willstätter⁸ neuerdings

Cholemsäure
prinzip
(Wieland)

ist
ch
is

g von Desoxy
ch von Desoxy
und sind bei

untersucht Auch hier haben die von Willstätter⁸ eingeführten Methoden der Adsorption und Elution es uns ermöglicht, reines Ferment darzustellen Die Pankreaslipase ist klar und lost sich in Wasser Als Lipaseeinheit (s. Oppenheims Hdb d Bioch 2 Aufl Bd 1, S 811) für die Tributyrinspaltung ist diejenige Menge anzusehen, die unter bestimmten Bedingungen die Abnahme der Tropfenanzahl der Tributyrinlösung in 50 Min um 20 bewirkt, d h etwa die Hälfte der Differenz zwischen den Tropfenzahlen von reiner Tributyrinlösung und von Wasser Das Wirkungsoptimum der verschiedenen Lipasen ist verschieden Rona⁹ fand für das Pankreas pg 7—8, für Bluthypse es 8 Jedoch ist dieses Optimum nach den Angaben von Willstätter⁸ wenig bedeutungsvoll, da die Wirkungsbreite des Ferments eine sehr große ist und der Einfluß der H⁺ von aktivierenden und hemmenden Begleitstoffen überdeckt wird Gewisse Stoffe im Darmsaft (Calciumsalze, Proteine, Gallensalze) hemmen im sauren, fördern im alkalischen Gebiet Es können solche Einflüsse ein falsches Optimum erzeugen und reine Präparate ein ganz anderes Optimum aufweisen Die Aktivierung im alkalischen Gebiet bezieht sich hauptsächlich auf die Gallensalze Die Gallensalze wirken nach den Angaben von Willstätter⁸ weder als Kofermment noch als Emulgens, sondern durch Herbeiführung kolloidaler Niederschläge mit den Proteinen, an denen dann Ferment plus Substrat adsorbiert werden und als „komplexes Adsorbat“ aufeinander einwirken In ähnlicher Weise wie Gallensalze sollen auch Calciumsalze der Fettsäuren als Adsorbate wirken

Die Spaltung der Fettsäuren als Adsorbate wirken
Prozeß, der unter geeigneten Umständen Ester durch Lipase ist ein reversibler Prozeß, der unter geeigneten Umständen auch synthetisch rückwärts verlaufen kann Ist das Gleichgewicht so verschoben, daß die Konzentration der Spaltprodukte erhöht wird, so bewirkt die Lipase eine Synthese von Fett Kastle und Loevenhart¹⁰ beobachteten diesen Vorgang zuerst beim Athylbutyrat Die Synthese eines echten Fettes (Triolein) und anderer Glycerinester wurde dann von Pottévin¹¹ und Bradley¹² durch Lipase erreicht Die synthetische Reaktion verläuft nur sehr unvollkommen Sie wird durch Wasser aber nicht ganzlich verhindert Inwieweit die synthetische Wirkung der Lipase für den Stoffwechsel eine Bedeutung hat, ist bisher noch nicht endgültig geklärt Je doch dürfte die Reversibilität der Spaltung und Synthese gerade für den Durch tritt von Fetten durch die Körperzellen von Bedeutung sein, da ungespaltene Fett aus den Zellen selbst in die Körperflüssigkeit, wenn überhaupt, nur in feiner Verteilung und in ganz geringer Menge austreten kann

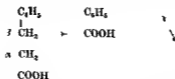
Die wichtigste Frage für die Aufnahme von Fett in die Körpersäfte ist die Frage, ob die Fette vor ihrer Resorption im Darmkanal vollständig gespalten werden müssen, oder ob auch Neutralfette zur Resorption gelangen Es sind hier die gleichen unklaren Verhältnisse gegeben wie bei der Eiweiß- und Kohlenhydratverdauung, wo auch nicht mit Sicherheit entschieden werden kann, ob höhere Peptide und Polysaccharide neben vollständig aufgespaltenen Aminosäuren und Zuckern zur Resorption gelangen Auch bei der Fettresorption stehen sich zwei Ansichten gegenüber, wobei für jede experimentelle Beweis beibracht werden können Otto Frank¹³ und E Pflüger¹⁴ nehmen eine voll standige Zerlegung des Fettes im Darmkanal an, während Exner¹⁵ glaubt, daß Fett auch in Form feinsten Tropfchen zur Resorption gebracht werden kann Die Vorstellung der Resorption von Fetttropfchen erscheint zunächst nicht wahrscheinlich da Fett ebenso wenig die Zellen der Darmwand ungespalten passieren dürfte, als Fett ohne Alteration der Zellstruktur frei werden kann Die ganze Auffassung der Fettresorption läuft auf die Frage hinaus, kann Fett an feinsten Emulsion tierische Membranen durchdringen Es ist festgestellt, daß bald nach Beginn der Fettverdauung in den Darmepithelen Neutralfett nach-

synthetische
Fähigkeit der
Lipase

beruhen. Die in den Kreislauf gelangenden Fette werden nicht unter allen Umständen verbrannt. Der Abbau der Fette richtet sich nach der Menge der gleichzeitig resorbierten Eiweiß und Kohlenhydratmenge. Bei genügender Eiweiß und Kohlenhydratmenge wird das Nahrungsfett nach seiner Resorption zum größten Teil als Depotfett abgelagert. Es gelingt bei ungenügender Zufuhr anderer Brennstoffe Fette als Heizmaterial zum Abbau zu bringen, so daß Neutralfette auch im intermediären Stoffwechsel zunächst in Glycerin und fettsaure Salze aufgespalten werden. Die langkettigen Fettsäuren werden im intermediären Stoffwechsel in einer nur den Fettsäuren eigentümlichen Weise weiter abgewandelt.

Unsere Kenntnisse über den Abbau der Fett-
suchungen her, die die Entstehung der β Oxy-
beim Diabetes aufklärten. Seit Magnus Levy²¹
buttersaure beim Diabeteskranken im wesentliche
sauren herleitet, ist sie für die allgemeine Betrachtung des Fettsäureabbaues von

grundlegender Bedeutung geworden. Nachdem bereits durch L. Schwarz²² und A. Loeb²³ erwiesen wurde, daß die β Oxybuttersäure im intermediären Stoffwechsel aus der Buttersäure entsteht, konnte Knoop²⁴ in grundlegenden Untersuchungen zeigen, daß der Mechanismus der β Oxydation, welcher von der Buttersäure zur β Oxybuttersäure führt, ein allgemeingültiges Gesetz für den Abbau der Fettsäuren im Organismus darstellt. Knoop²⁴ hat eine Reihe von phenylierten Fettsäuren im Stoffwechsel untersucht und gefunden, daß Phenylfettsäuren mit einer geraden Zahl von C-Atomen in der Seitenkette Phenylacetessigsäure liefern, während die Phenylfettsäuren mit ungerader Anzahl von C-Atomen Benzoesäure entstehen lassen. Beim oxydativen Abbau brennt also, wie man aus Analogieschlüssen mit der Reaktion im Reagensglas erwarten würde, ein Kohlenstoffatom nach dem andern von unten her ab. Die Oxydation setzt nicht am Endkohlenstoffatom ein, sondern an dem β Kohlenstoffatom, so daß die Seitenkette in der Weise verkürzt wird, daß eine um zwei oder ein Vielfaches von zwei Kohlenstoffatomen kürzere Kette entsteht. Ein Hund scheidet auf Gabe von Phenylpropionsäure Benzoesäure bzw. Hippursäure aus:

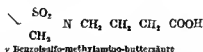
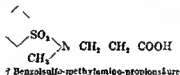


Auch die ungesättigte Zimtsäure ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH} = \text{CH} \cdot \text{COOH}$) und Benzoylessigsäure ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$) führt in gleicher Weise wie Phenylpropionsäure zur Benzoesäure. Auch die fünfgliedrige Phenylvaleriansäure ($\text{C}_6\text{H}_5 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COOH}$) läßt Benzoesäure entstehen, während die viergliedrige Phenylbuttersäure zur Phenylacetessigsäure abgewandelt wird (Knoop²⁴, Dakin²⁵). Gleichsinnige Befunde konnten Embden und Marx²⁶ mit der Methode der Leberdurchblutung bei aliphatischen Fettsäuren erzielen, die sie auf ihre Fähigkeit der Acetessigsäurebildung prüften. Die Befunde von Embden²⁶ sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

	Acetessigsäure
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_1\text{COOH}$ (Buttersäure)	+
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ (Valeriansäure)	—
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$ (Capronsäure)	+
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$ (Heptylsäure)	—
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$ (Octylsäure)	+
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{COOH}$ (Nonylsäure)	—
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{COOH}$ (Decylsäure)	+
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_8\text{COOH}$ (Undecylsäure)	—
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{COOH}$ (Laurinsäure)	+

Die Bildung von Acetessigsäure kann in gleichem Sinne für den Beweis einer β Oxydation angeführt werden. Es können nur Fettsäuren mit einer geraden Anzahl von C Atomen in Acetessigsäure übergehen. Die Tatsache der β Oxydation von Fettsäuren im intermediären Stoffwechsel kann heute nicht mehr bezweifelt werden, obwohl sie in ihrer ersten Formulierung von Knoop über raschend erschien da Oxydationen im Reagensglas mit Salpetersäure oder

der fettsäuren Ammonsalze über das β C Atom geht. Inwieweit die β Oxydation der Fettsäuren der einzige Weg ist, auf welchem im intermediären Stoffwechsel die Fettsäuren abgebaut werden, läßt sich heute noch nicht eindeutig festlegen. Jedenfalls haben alle Versuche und auch die neuen Versuche der Thomasschen Schule (Thomas und Schotte²⁸, Peters und Watanabe²⁹, Peters³⁰, Flaschenträger und Beck³¹, Flaschenträger und Halle³², Peters³³) mit möglichst langen, in bestimmten C Gliedern mit einer Benzolsulfomethylamino gruppe festgelegten aliphatischen Fettsäuren kein anderes Resultat als das der β Oxydation ergeben. Der Abbau erfolgt auch bei diesen synthetischen Aminosäuren bis zur entsprechenden substituierten Propion bzw. Buttersäure



Neuere Untersuchungen zur β Oxydation stammen von Quick^{33a} und wurden auch auf ungesättigte aromatische Fettsäuren ausgedehnt. Dieser Autor fand daß bei Verfütterung am Hund Phenylvaleriansäure, Phenyl α , β pentensäure und Phenyl β , γ pentensäure Benzoesäure liefern welche mit Glucuronsäure und Glykokoll im Verhältnis 2 : 1 gepaart im Harn ausgeschieden wird. Phenyl β oxypropionsäure wird nur zu 25% zu Benzoesäure oxydiert, während der größte Teil unverändert den Körper verläßt.

Trotzdem ist es nicht unwahrscheinlich daß der Organismus noch auf andere Weise den Abbau der Fettsäuren vollziehen kann. Die von Leathes und Meyer Wedell³⁴ gemachte Beobachtung daß in der Leber nach Verfütterung von Fett ein Fett mit ungesättigten Fettsäuren auftrat, konnte den Hinweis eines anderen Weges geben. Der gefaßte Weg des Abbaues dürfte aber über die von Knoop aufgeklärte β Oxydation laufen.

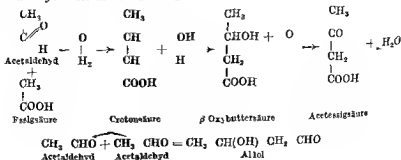
so sind wohl alle drei Arten des Reaktionsablaufes die durch die drei Pfeile angezeigt sind möglich jedoch dürfte nach den erläuterten experimentellen Befunden der Weg über die Ketosäure der im intermediären Stoffwechsel ge-
 laufigere sein. In unseren Betrachtungen und im obigen Schema ist der Über-
 gang einer β oxydierten Fettsäure unter Abspaltung einer zweigliedrigen Carbon-
 säure (Essigsäure) auf Grund der zahlreichen experimentellen Arbeiten erläutert
 worden. Für diesen Mechanismus scheint die Zahl der Kohlenstoffglieder nicht
 gleichgültig zu sein. Während bei den Gliedern mit über 4 C Atomen ein Stehen
 bleiben der β Oxydation auf einer Zwischenstufe und die Ausscheidung einer
 langgliedrigen β Oxyssäure uns bisher unbekannt ist sehen wir im Hunger-
 zustand und beim diabeteskranken Organismus reichlich eine viergliedrige
 β Oxyssäure die Acetessigsäure und die β Oxybuttersäure als Ausdruck eines
 unvollständigen Abbaues der Fettsäuren in Erscheinung treten. Es ist bisher

1 Hungerzustand
 1 Oxybuttersäure
 der letzten vier

Glieder unmöglich sein soll. Wir haben bereits bei der Besprechung der Ent-
 stehung der Ketonkörper beim Diabetes darauf hingewiesen daß die vollständige
 Verbrennung dieses letzten Abbauproduktes der Fettsäurereihe an das Vor-
 handensein von reichlich Leberglucogen geknüpft ist (s. S. 311). Man stellt sich
 vor daß die leicht oxydablen Kohlenhydrate die vollständige Verbrennung erst

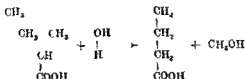
bei der Acetessigsäure und β Oxybuttersäure im Hungerzustand und im Diabetes
 mellitus kann zu der Anschauung führen daß das Auftreten der Acetessigsäure
 und β Oxybuttersäure nicht als Zeichen eines unvollständigen Abbaues der
 Fettsäuren anzusehen wäre. Die Fettsäuren sollen in jedem Falle auch im Falle
 des Hungers und des Diabetes mellitus bis zur zweigliedrigen Essigsäure ab-
 gebaut werden können und erst sekundär aus der anfallenden Essigsäure zu
 intermediären Stoffen als auch von
 rene zugesetzt

können Acetaldehyd entstanden denken



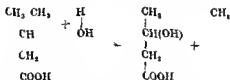
Trotzdem diese Überlegung der synthetischen Bildung der Acetessigsäure und β Oxybuttersäure im intermediären Stoffwechsel sehr viel Bestechendes hat so besitzen wir doch bis heute keinen einzigen experimentellen Beweis daß die Ausscheidung von Acetessigsäure und β Oxybuttersäure die Folge einer Synthese und wie Minkowski⁴¹ und Spiro⁴² zuerst annahmen einer mißglückten Zuckersynthese aus Essigsäure gleichzusetzen wäre (s S 312)

Fettsäuren mit verzweigter C Kette sind in ihrem Abbau von Baer und Blum⁴³ und auch Friedmann⁴⁴ studiert worden Es scheint daß die erste Stufe des Abbaues der Fettsäuren mit verzweigter C Kette in der Abspaltung der Zweigkette zu suchen ist wobei die Zweigkette in einen primären Alkohol und die Stammkette in die nächste niedrigere Fettsäure übergeführt wird z B Methylathylacessigsäure



Methylathylacessigsäure (= Methylbuttersäure) Buttersäure Methylalkohol

geht unter Entmethylierung in Buttersäure über Bei β substituierten Säuren wie z B der β Methylbuttersäure kommt noch ein Ersatz der Methylgruppe durch eine OH Gruppe in Frage so daß aus der β Methylbuttersäure β Oxybuttersäure und Methan entstehen kann



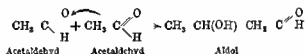
β Methylbuttersäure β Oxybuttersäure Methan

Von den mehrbasischen Fettsäuren wie der Malonsäure Bernsteinsäure und Glutarsäure weiß man daß sie vollständig abgebaut werden können daß aber ein Teil auch ohne abgebaut zu werden den Körper durch die Galle und die Niere verlassen kann Über die Zwischenstufen beim Abbau der mehrbasischen Fettsäuren sind wir durch Experimente nur dürftig orientiert Es hat den Anschein als ob hier die Pegel der β Oxydation für den stufenweisen Abbau nicht in allen Fällen zutrifft Die erste Stufe wird im tierischen Organismus fast gar nicht vollzogen, der Rest wird unverändert ausgeschieden (Po)

Von den aromatischen Fettsäuren sind nur diejenigen welche beim Alkalitonuriker Homogentinsäure liefern unter Sprengung des Benzolrings Acetessigsäure bilden (s S 121)

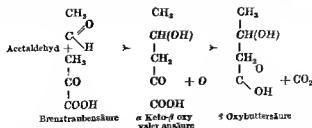
Nachdem wir die intermediären Abbauprodukte des Fettsäureabbaues erlautert haben können wir die anfangs angeschnittene Frage inwieweit aus den intermediären Abbauprodukten des Fettes andere Nahrungstoffe Eiweiß und Kohlenhydrat entstehen können nahertreten Andererseits hat uns auch die Kenntnis der intermediären Stoffwechselprodukte des Fettsäureabbaues Einblicke gewinnen lassen aus welchen Zwischenstufen des Kohlenhydrat und Ei

weißabbaues eine Abzweigung nach der Fettsynthese möglich wäre. Die Kenntnisse des Stoffwechsels ung geführt haben. Der Über und Tierreich statt Pflanzen samen enthalten Kohlenhydrate bei der Reifung der Samen entstehen aus Kohlenhydraten Fette. Das aus Kohlenhydrat entstehende Fett ist fest und enthält wenig Olsäure. Bei der Umwandlung von Kohlenhydrat in Fett kommen bezüglich der Zwischenstufen verschiedene Möglichkeiten statthaben. Die Entstehung des Glycerins aus Kohlenhydraten macht keine Schwierigkeiten. Jedoch erscheint es vollständig unbewiesen und reichlich unwahrscheinlich daß aus drei Zuckermolekülen durch Aldolkondensation ein sechzehnhedriges Kohlenhydrat entsteht, das durch Reduktion in Stearinsäure überginge. Mit größter Wahrscheinlichkeit erfolgt der Aufbau des Fettmoleküls nicht ohne vorhergehenden Abbau des Kohlenhydratmoleküls zu tieferen Spaltprodukten. Zweifellos ist es nicht das Zuckermolekül selbst, sondern seine Spaltprodukte Methylglyoxal, Brenztraubensäure sowie die zweihedrigen Abbauprodukte Acetaldehyd und Essigsäure, welche die bindenden Glieder des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels darstellen. Man kann sich sehr wohl vorstellen, daß aus mehreren Molekülen Acetaldehyd durch Aldolkondensation ein langghedriger Oxyaldehyd entsteht, der durch wechselseitige Oxydation und Reduktion in die entsprechende Fettsäure übergeben kann. So entsteht aus zwei Molekülen Acetaldehyd Aldol und aus diesem Buttersäure.



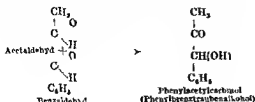
Diese Aldolsynthese führt zu einer immer um zwei Glieder höheren Fettsäure mit einer geraden Anzahl von C Atomen, wie sie in der Natur tatsächlich vorkommen. Eine Analogie dieser Synthese ist, wie wir gesehen haben, auch im Abbau festzustellen, da im Abbau eine zweihedrige C Kette durch die β Oxy

kohol den gleichen Bau und die gleiche Anzahl von C Atomen aufweisen. So enthält die Bürzeldrüse der Vogel z. B. Octadecylalkohol $\text{C}_{18}\text{H}_{38}\text{O}$ und Stearinsäure $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$. Smedley⁴⁹ glaubt, daß eine Aldolkondensation nicht nur zwischen den einzelnen Molekülen des Acetaldehyds zustande kommen, sondern auch zwischen einem Molekül Aldehyd und einem Molekül Brenztraubensäure erfolgen könne. Die so entstehende α Keto γ Oxyssäure wurde durch



Aboxydation der entstandenen Carboxylgruppe in β Oxybuttersäure übergehen. C. Neuberg⁵⁰ hat in neuerer Zeit ein Ferment aus Hefe dargestellt, das z. B.

Acetaldehyd in statu nascendi mit Benzaldehyd zu Phenylacetylcarbinol bzw. Phenylbrenztraubensäure zusammentreten läßt



Carboligase auch im tierischen Organismus das lange Kohlenstoffketten aufbauende Ferment ist. Die Wege, welche vom Kohlenhydratabbau zum Fett aufbau führen können, sind, wie wir sahen, verschieden und entsprechen durch aus der Gelaufigkeit dieser Reaktion für den tierischen Stoffwechsel.

Bei der Eiweißspaltung entstehen Aminosäuren, bei denen als erster Schritt (*8 95*) der intermediären Umwandlung die oxydative Desaminierung ist, wahrscheinlich gleichzeitig tritt die Abspaltung der Carboxylgruppe ein. Die durch Oxydation entstehende um ein C-Atom armere Fettsäure wird nach den

Fettsäure aus
Eiweiß

Verwendung finden kann. Der geübteste Weg der Fettsäurebildung aus Eiweiß dürfte über den Umweg über die Kohlenhydrate geschehen. Wir haben bei der Besprechung der Zuckerbildung aus Eiweiß gesehen, daß nahezu die Hälfte des

säuren entstehen können

zeigten, daß bei reichlicher und ausschließlicher Fleischernahrung nicht aller Kohlenstoff des zersetzten Eiweißes in den Excreten wiederzufinden ist. Diese Autoren glauben, daß

ist beweisend sein kann. Dagegen steht aus Grund der intermediären Stoffwechseluntersuchungen

die Möglichkeit der Umwandlung von Eiweiß in Fett fest. Die Leichenwachsbildung, welche zu einer Ablagerung von Fettsäuren und fettsauren Salzen in den Weichteilen führt, sowie die Entstehung des Milchbittes ist für den Umwandlungsprozeß des Eiweißes in Fett herangezogen worden. Das Leichenwachs entsteht aber nicht durch Umwandlung von Eiweiß in Fett, sondern durch eine Zersetzung von bereits vorhandenem Fett durch Mikroorganismen. Für das Auftreten von Fett in der Milch und in anderen drüsigen Organen kann nicht ausschließlich das Eiweiß verantwortliche gemacht werden, sondern die in diesen Sekreten befindlichen Fettmengen können ebenso gut aus dem Körperfett stammen. In früheren Zeiten ist auch die Verfettung von drüsigen Organen als Beweis für die Fettbildung aus Eiweiß herangezogen worden. Besonders die Leberverfettung nach verschiedenen Vergiftungen gab Veranlassung, das reichlich abgelagerte Fett als Produkt der direkten Umwandlung von Eiweiß in Fett anzusehen.

- 1 eine fettige Infiltration (Aufnahme von Fett in die Zellen von außen)
- 2 eine fettige Dekomposition (Auflösung von Zellkomplexen unter Sichtbarwerden von Fett (Fettphänose)) und
- 3 eine fettige Transformation (Fettmetamorphose im engeren Sinne).

beiden Vorgänge fettige Infiltration und fettige Dekomposition ist es ohne weiteres ersichtlich, daß die Verfettung entweder aus zugewandertem Fett oder aus an Ort und Stelle bereits vorhandenem Fett sich vollzieht. Inwieweit der dritte Mechanismus die fettige Transformation d. h. die eigentliche Umbildung von Eiweiß und Kohlenhydraten zu Fett an Ort und Stelle möglich ist, dürfte bisher vollständig unbewiesen sein. Wenngleich aus der morphologischen Betrachtung die Fettbildung aus Eiweiß nicht wahrscheinlich ist und bei her als unbewiesen gelten muß, so kann doch auf Grund der Überlegungen des intermediären Eiweißabbaues und der Umwandlung des Eiweißes in das Zuckermolekül von einer Fettbildung aus Eiweiß sei es direkt, sei es indirekt, nicht gezwweifelt werden.

Zuckerbildung
aus Fett

Über die Zuckerbildung aus Fett sei es indirekt, nicht gezwweifelt werden. Es dürfte auch nach den neueren Arbeiten von Wertheimer¹²⁷, der in den Fettdépôts der Fettgewebe Glucose nachgewiesen hat und durch die Überlegungen der Flaschenträger¹²⁸ zusammenstellt, ein Beweis für die Zuckerbildung aus Fett nicht erbracht sein. Auch die Durchstromungsversuche mit glucosefreien Fettlebern von Burn und Marks¹²⁹ sowie die Experimente von Chalkoff und Weber¹³⁰ an pankreaslosen und mit Adrenalin injizierten Hunden scheinen den Beweis der Zuckerbildung aus Fett nicht eindeutig zu erbringen, wenngleich auch hier noch einmal betont werden muß, daß die Möglichkeit einer Zuckerbildung aus Fett wie wir bereits bei der ausführlichen Besprechung S. 483 ausgeführt haben, durch aus gegeben ist.

Störungen der
Fettverdauung

Störungen des Fettstoffwechsels

Ein gesunder Mensch scheidet bei einer Fettzufuhr von 80–100 g ca. 4–6 g dieses Fettes im Kot wieder aus. Findet man mehr als 20% des eingeführten Fettes im Kot wieder, so muß dies als pathologisch bezeichnet werden. Das im Kot erscheinende Fett ist zum allergrößten Teil (ca. 75%) gespalten, d. h. in Kote sind im wesentlichen nur Seifen und Fettsäuren nachweisbar. Der Fettstuhl hat ein eigentümlich glänzendes Aussehen. Er ist wegen der vorhandenen flüchtigen Fettsäuren besonders unbehaglich. Je nach Vorhandensein oder Fehlen des Gallenzufusses kann der Fettstuhl gefärbt oder lehmfarben sein.

sein. Mikroskopisch finden wir im Fettstuhl zahlreiche, feinste Nadeln von Kalkseifen und Fetttropfchen. Ist man sich über das Vorhandensein von Fett tropfchen im unklaren, so versetzt man das Präparat auf einen Objektträger mit einem Tropfen konzentrierter Essigsäure und erwärmt. Die büschelförmigen, plumpen Krystallnadeln, die aus Kalkseifen bestehen, schmelzen dann zu Fetttropfchen.⁶⁰

Die Fettspeicherung kann leiden: 1. bei Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals auch ohne Mitbeteiligung der Galle und des Pankreas, bei allen geschwulstigen Prozessen, die den Dünndarm betreffen, besonders bei den verschiedenen Dyspepsien.

um auf die klinischen Erscheinungen all dieser Erkrankungen, bei denen eine Störung der Fettresorption durch die oben angeführten Gründe statthaben kann,

Neutralfett und erubrigt die recht langwierigen Extraktionen der quantitativen

licher Faktor in der Galle zu suchen sein. Die Galle erhöht eben nicht nur die Fettspeicherung im Darm, indem sie die Pankreasphosphatase aktiviert, sondern sie gewährt auch einen wesentlichen Beitrag zur Fettverdauung.

mangelnder Galle nicht genügend aufgenommen. Es ist irrtümlich, daß Fettspeicherung und Resorption im Darm parallel gehen.

Patienten bei denen die Fettverdauung gestört ist, magern ziemlich rasch ab. Dies wird nicht allein durch den Ausfall der Fette als Heizmaterial verursacht, sondern nicht minder durch die meistens gleichzeitig mit der Störung der Fettresorption auftretenden Durchfälle. Durchfälle und Störung der Fettresorption müssen nicht immer zusammen auftreten. Da aber gleichzeitig mit der Störung der Fettresorption eine abnorme Bakterienflora sich ansetzt, sind die Durchfälle fast immer die Folge einer gestörten Fettverdauung.

Versuchen konnte in der Tat Penzoldt⁶¹ nachweisen, daß alle fetten Speisen besonders lange im Magen verweilen. Pawlow⁷⁴ erklärt diese Erscheinung da-

Lipämie

Normalerweise ist ständig Neutralfett im Blut vorhanden. Am besten sieht man dies im Dunkelfeldmikroskop. Die Hamoklonien benannten feinsten Fettkügelchen durften wohl die Fähigkeit haben die Capillaren zu durchwandern. Sie können auch wie korpuskulare Elemente in die Zelle aufgenommen werden. Am stärksten ist die Anreicherung von Fett im Blute nach einer großen Fettmahlzeit. Hier können Werte erreicht werden die an pathologische Werte heranreichen. Normalwerte des Fettes im Blut (Petrotherextract) sind 0,2—0,8%. Außer dem Neutralfett den fettsauren Salzen sind auch noch Sterine und Lipide an der Lipämie beteiligt. Anhaufung von Fetten geht immer mit Anhaufung fettähnlicher Substanzen einher. Von pathologischen Zuständen die eine Lipämie verursachen können sei die Lipämie im Hunger die Lipämie beim Aderlaß die Lipämie bei Schwangerschaft die Lipämie bei Diabetes mellitus und bei Nephritis als Transportlipämie bezeichnet. Bei diesen Zuständen wird durch die Lipämie ein Ortswechsel von Depotfett in die Organe angezeigt. Eine Störung des intermediären Fettabbaues zeigen diese Lipämien nicht an. Außer diesen Zuständen kennen wir noch Lipämien die bei Lebererkrankungen besonders bei cholemischen Zuständen auftreten. Hier kann es zu beträchtlichen Fettanhäufungen im Blute kommen ohne daß das Blut die für Lipämie charakteristische chylöse Verfärbung annimmt. Das Fett scheint hier nicht in Gestalt von Hamoklonen sondern wahrscheinlich durch die gleichzeitig vorhandenen Gallenbestandteile in kolloidaler Form im Blute zu kreisen.

Betrachtet man den Gesamtherextract des Blutes so ist der Hauptteil Neutralfett ein kleinerer Teil Cholesterin und Lecithin. Man versuchte die verschiedenen Lipämien nach ihrem Gehalt an Neutralfett oder an ihrem Gehalt an Sterinen und Phosphatiden zu differenzieren mußte aber immer sehen daß keine der vordringend genannten Krankheiten die mit einer Lipämie einhergeht eine für die Krankheit charakteristische Verteilung der Fette und Lipide zeigt. Man glaubte in der Anreicherung von Cholesterin und Cholesterinestern eine besondere Eigenschaft der Lipämie bei Nephrosen zu sehen mußte aber erkennen daß diese bei Diabetischen in gleicher Weise vorkommt.

Die Lipämie als klinisches Symptom ist nicht als Zeichen der Störung des intermediären Fettstoffwechsels zu werten. Sie ist meistens durch sekundäre Veränderungen erkrankter Organe hervorgerufen und als Transportlipämie aufzufassen. A. Magnus Levy und L. F. Meyer glauben zwar noch ein zweites Moment für die Entstehung der Lipämie verantwortlich zu machen indem sie annehmen daß entweder die Capillaren das Fett nicht rasch genug aus dem Kreislauf herauslassen oder gleichzeitig eine Verzögerung des Aufbaues des Fettes eintrete.

Chylurie
L. purke

Normalerweise enthält der menschliche Harn nur Spuren von Fett. Zirkuliert 2 mg im Liter (Hämbinette²⁷). Wahrscheinlich kommen diese geringen Mengen von abgestoßenen Zellen aus den ableitenden Harnwegen. Jedoch zeigen die Versuche von Schondorff²⁸ daß bei übermäßigem Fettgenuß entsprechend einer alimentären Lipämie Fett in den Harn übertreten kann. Auch bei den verschiedenen Formen von pathologischen Lipämien kann der Fettgehalt des Urins erhöht sein. Es kommt aber bei einer ziemlich starken Lipämie niemals zu einer ausgesprochenen Lipurie. Eine sichtbare Lipurie sieht man nur dann in Erscheinung treten wenn Chylusgefäße mit den ausführenden Harnwegen durch irgendwelche krankhaften Prozesse kommunizieren. Auf welche Weise diese Kommunikation der Chylusgefäße mit den ausführenden Harnwegen zustande kommt ist ungeklärt. Man spricht dann nicht von einer Lipurie sondern von einer Chylurie. Die Chylurie ist beobachtet bei Tropenkrankheiten bei Infektionen mit *Filaria sanguinis* bei *Distomum haematobium*. Auch bei nicht

infektiösen Krankheiten kann durch pathologische Prozesse eine Kommunikation von Chylusgefäßen mit den ableitenden Harnwegen statthaben. So wurde bei Pankreastumoren und bei Läsionen im Abdomen wiederholt Chylurie beobachtet. Eine merkwürdige Erscheinung tritt hierbei sehr oft zutage, daß bei Lagewechsel des Patienten die Chylurie verschwindet, indem die Kommunikation durch die veränderte Körperlage verschlossen wird. Das in den Harn ausgeschiedene Chylusmaterial besteht aus Fettsäuren, Glycerin, Cholesterin, Eiweiß, Zucker und Salzen.

Derartige Urostealthie sind von Horbaczewski⁷¹ beschrieben und analysiert worden. Bemerkenswert sei noch, daß Chylurien von Simulanten dargestellt werden kann. Der Nach

schub des intermediären Stoffwechsels verursacht. In dem Abschnitt über Gesamtstoffwechsel sind die einzelnen Formen der abnormen Fettsäureanreicherung zusammengestellt (s. S. 38). In diesem Kapitel wurde betont, daß für die Fettablagerung in den Nerven eine besondere Ursache der Ausscheidung besteht. Über den Mechanismus der Fettablagerung in den peripheren Hautdepots wissen wir noch sehr wenig.

Die Gesamtheit der endokrinen Systeme und ein normaler peripherer Nerv zu berücksichtigen, ist eine notwendige Voraussetzung für das Verständnis der Fettstoffwechselstörungen.

Die Fettverbrennung wird durch die Verwertung beherrscht.

In neuester Zeit hat man gesehen (Falta)⁷² daß Fettansatz durch Insulinkuren mit gleichzeitiger Kohlenhydratgabe erzwungen werden kann. Der Mechanismus des Fettansatzes nach Insulin dürfte in einer optimalen Glucogenbildung in der Leber zu suchen sein, wodurch erst die Voraussetzung zum Abtransport des Fetts in das Gewebe geschaffen wird.

Die Gewichtszunahme nach Insulin ist im wesentlichen auf Wasserretention beruht, und daß der Fettansatz nach Insulin überhaupt noch unbewiesen sei. Sicherlich ist die Gewichtszunahme in den ersten Tagen bei einer Insulinmastkur auf Wasserretention zurückzuführen. Es ist aber

Literaturverzeichnis.

Zusammenfassende Darstellungen

Abderhalden E. Leber. 1924.

u. R. Fat Tr.

Pathol.

1924 —

1398 —

Erg. Physiol.

und pathologischen Physiologie 6

Fette im Tierkörper. Erg. Physiol.

The Fats. London 1926. — Mag.

wechsel. In: Oppenheimer H.

Porger, O. (Hrsg.).

Fettbildung.

hauser, S. J.

1927, Nr. 40.

Philadelphia.

8, S. 422. 1925.

— Rosenfeld, G.

1903. — Thann.

Dtsch. med. Wochschr.

III, S. 445, 5. Aug.

Einzelarbeiten

(1) Boldyreff W. Pflügers Arch. 121, 13 (1917). — (2) Lagueur, E. Hofm. Beitr. 8, 215 (1906). — (3) Davidsohn H. Biochem. Z. 49, 249 (1912).

J. of exper. Med. 2, 203 (1921). — (4) Du

du sac pancreatique. Paris 1856.

(5) W. — (6) Wieland H.

(7) Wieland H.

(8) W.

(9) W.

(10) W.

(11) W.

(12) W.

(13) W.

(14) W.

(15) W.

(16) W.

(17) W.

(18) W.

(19) W.

(20) W.

(21) Magnus Levy, A. Arch. f. exper. Path. 42, 149 (1899). — Noorden, V. Handbuch

der Pathologie des Stoffwechsels, 2. Aufl., 1. S. 184. — (22) Schwarz, L. Dtsch. Arch.

klin. Med. 76, 233 (1903). — (23) Loeb, A. Zbl. ges. Physiol. u. Path. d. Stoffwechs. 3

198 (1902). Biochem. Z. 46, 118 (1912). — (24) Knoop, F. Hofm. Beitr. 6, 150 (1904). —

(25) Dakin, H. D. J. of biol. Chem. 6, 221 (1903). — (26) Embden, G. u. Marx. Hofm.

Beitr. 11, 318 (1908). — (27) Dakin, H. D. J. of biol. Chem. 4, 77, 227, 419 (1905). Amer.

chem. J. 44, 41 (1910). — (28) Thomas, K. u. W.

(29) Peters, F. u. K. Watanabe. E.

159, 270 (1926). — (30) Flaschentra.

(31) Flaschentra.

159, 309 (1926). — (32) L.

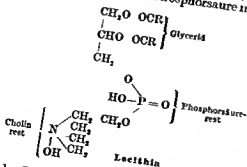
(33) L.

VII. Lipidstoffwechsel.

Overton¹ bezeichnet eine Gruppe von Substanzen als „Lipoid“, denen die Eigenschaft in fetten Ölen leichter löslich zu sein als in Wasser, zukommt. Bang² geht in seiner Definition der Lipoidstoffe weiter als Overton, indem er alle Stoffe der Zelle, welche in organischen Lösungsmitteln, wie Äther, Alkohol, Chloroform, Benzol löslich sind, zu der Gruppe der Lipoid hinzurechnet. Das grundlegend Wichtige war die Erkenntnis, daß in der Zelle Stoffe existieren, die in ihrem physikalischen Verhalten durchaus verschieden sind von den Kohlenhydraten und Eiweißkörpern, die in ihren physikalischen Eigenschaften, die in ihrem gleichen sich aber mehr biologischen, d. h. funktionellen Wertigkeit von den Fetten prinzipiell unterscheiden. Ich möchte die Definition des Begriffes „Lipoid“ allgemeiner fassen und diejenigen Substanzen den Lipoiden zuzählen, welche Glyceride ein- und mehrwertiger Alkohole sind, die mit langkettigen Fettsäuren Ester bilden.

Wir unterscheiden vier Gruppen von Lipoiden:
 die Phosphatide
 die Sulfatide
 die Cerebroside
 die Sterine

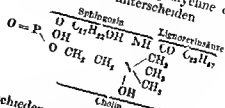
Die Phosphatide zerfallen in mehrere Gruppen, von denen die Monoamino phosphatide und die Diaminophosphatide gut charakterisiert sind. Der Typus des Monoamino phosphatides ist das Lecithin. Im Lecithinmolekül ist die 3basische Phosphorsäure mit einer Hydroxylgruppe mit dem Glyceridrest der zwei Fettsäureradikale enthält, mit der zweiten Hydroxylgruppe mit dem Cholin verestert. Die dritte Hydroxylgruppe der Phosphorsäure im Lecithin ist unbesetzt.



Die Fettsäuren des Lecithins können verschieden sein. Von gesättigten Fettsäuren werden Stearin und Palmitinsäure von ungesättigten Fettsäuren Ölsäure, Linolsäure und Arachidonsäure gefunden. Es scheint, daß in jedem Molekül

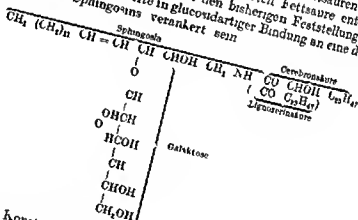
geht es wie bei den Lecithinen mehrere Sphingomyeline die sich durch die Natur der in ihnen enthaltenen Fettsäuren unterscheiden

Lipidstoffwechsel



Sphingomyelin

Die bisher von verschiedenen Forschern beschriebenen Cerebroside sind im wesentlichen gleichheitlich zusammengesetzt wie die Untersuchungen von Levene⁸ Rosenheim¹⁰ und Thierfelder¹¹ erwiesen Sie bestehen aus der im Sphingomyelin enthaltenen Base Sphingosin an die ebenso wie im Sphingomyelin eine Fettsäure saureamidartig verkettet ist Die Fettsäuren können verschieden sein bisher wurden Cerebronsäure $\text{C}_{25}\text{H}_{51}\text{O}_2$ eine Alkoholsäure und Lignocerinsäure $\text{C}_{22}\text{H}_{45}\text{O}_2$ isoliert Die verschiedenen Cerebroside Phrenosin (= Cerebron) und Cerasin unterscheiden sich durch ihre Fettsäuren Außerdem Base Sphingosin und der saureamidartig verketteten Fettsäure enthalten die Cerebroside noch einen Zucker der nach den bisherigen Feststellungen immer Galaktose ist Die Galaktose dürfte in glucosidartiger Bindung an eine der beiden Alkoholgruppen des Sphingosins verankert sein



Phrenosin (= Cerebron)
(resp. Cerasin)

Wenn wir die Konstitution des Sphingomyelins und der Cerebroside betrachten so ist beiden Körpern Sphingosin und die Fettsäure gemeinschaftlich Es erscheint durchaus möglich daß der Glucosidkomplex primär auch am Sphingomyelin haftet und die Cerebroside in derartigen großen Molekülen vor gebildet sind Ein derartiges Molekül scheint das Protagon zu sein Das Protagon ist aber als einheitliches chemisches Individuum nicht festzulegen gewesen da es bei sorgfältiger Reinigung sich immer als ein Gemisch von Sphingomyelin und Cerebroside erwies

Die Gruppe der Sulfatide ist noch sehr problematisch und chemisch in keiner Weise geklärt Sie sollen nach Koch¹² Phosphatid Schwefelsäure Cerebroside sein nach Levene¹³ gar keine Phosphorsäure enthalten Fette und Lipide sind in ihrer physiologischen Funktion grundverschieden Lipide haben für den Organismus energieführenden Brennstoff und Heizmaterial Bedeutung Die Bedeutung der Lipide liegt in ihren physikalischen Eigenschaften Als integrierender Bestandteil jeder Zelle finden sich diese Stoffe besonders in

Sulfatide
tung der
stoffe im
wechsel

den die Zellverbände verbindenden Grenzflächen. Mag man mehr der Annahme zuneigen, daß die Lipode membranartig die Zellen gegeneinander abgrenzen, oder daß sie als ständig veränderliches Fluidum die Zellen umgeben, sicherlich findet sich das aus Lipoidstoffen bestehende Substrat nicht allein nur an der Zelloberfläche, es durchtrankt vielmehr die Zelle und befähigt reaktionsträge Massen Oberflächenveränderungen einzugehen. Für die Konstanz der Reaktion an den Oberflächen scheinen durch ihre chemische Konstitution besonders die Phosphatide geschaffen zu sein, da wir in den Phosphatiden, wie in allen organischen Phosphorsäureestern, Pufferabstanzen vor uns haben. Von großem Interesse wäre die biologische Funktion der Lipode in der Nervensubstanz zu kennen. Bisher fehlt über den Chemismus der Nervensubstanz in seiner funktionellen Auswertung jede Kenntnis. Der sog. „Stoffwechsel der Nervensubstanz“ ist nach unserem heutigen Wissen ein Wort, das lediglich unsere Unkenntnis umschreibt.

Zunächst gingen die Untersuchungen über die Rolle der Phosphatide im Tierkörper von der Frage aus, ob der Organismus die lecithinartigen Substanzen selbst aufbauen kann oder ob er auf die Zufuhr von außen angewiesen ist.

Kann der tierische Organismus Phosphatide synthetisieren?

Die Versuche von Stepp¹⁴ im Hofmeisterschen Laboratorium gingen von der Fragestellung aus, ob der tierische Organismus auf die Zufuhr von Lipoiden, insbesondere von Phosphatiden angewiesen sei. Stepp extrahierte das Futter mit Alkohol und Äther und fand, daß eine derartig vorbehandelte Nahrung die Tiere nicht am Leben zu erhalten vermag. Der daraus gezogene Schluß, daß der tierische Organismus auf die Zufuhr von Phosphatiden angewiesen sei, eine Auffassung, die auch Rohl¹⁵ mit gleichen Versuchsergebnissen vertrat, hat sich nicht als richtig erwiesen. Hopkins¹⁶, Osborne und Mendel¹⁷ und andere konnten zeigen, daß Futter, welches mit Alkohol Äther extrahiert

führten zur Auswertung der Steppschen Versuche und zur Entdeckung des alkohol ätherlöslichen Vitamins A. Über die chemische Natur der Vitamine, insbesondere ob sie chemisch den Phosphatiden nahestehen, sind wir bisher noch nicht orientiert. Jedenfalls sind die Versuche von Stepp¹⁴ nicht in dem Sinne zu deuten, daß der Körper Lipode nicht selbst aufbauen kann. Es scheinen

renten, physikalischen Eigenschaften zu erzeugen und hierdurch Bewegungserscheinungen hervorzurufen. Die Fähigkeit des Organismus, Phosphatide selbst zu bilden ist durch verschiedene Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. Tichomiroff¹⁸ konnte in seinen berühmten Versuchen am Ei des Seidenspinners

hinter der Milzvergrößerung zurückbleibt. Der Verlauf ist äußerst chronisch. Die höchste bisher beobachtete Lebensgrenze ist 56 Jahre. Durch die Vergrößerung von Milz und Leber, wie auch durch eine bestehende Perisplenitis können

Die Haut zeigt eine gelbbraune bis ockerbraune oder auch eine Bronzefarbe, bei gleichzeitig bestehender Anämie ist sie wachsern bis bleifarben, besonders an den belichteten Stellen. Abb. S. 548. An der Bindehaut kann ähnlich wie bei der Ochronose eine keilförmige braungelbe Verdickung auftreten. Die äußeren Lymphknoten sind meist nicht oder nur gering vergrößert. Im Blute besteht meist eine Leukopenie und eine leichte hypochromatische Anämie. Auch Megaloblasten und eine mäßige Myelocytose sind beschrieben worden. Die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit bleibt erhalten. In manchen Fällen verläuft der Morbus Gaucher unter dem Bilde einer Skeleterkrankung mit Knochen- und Muskelschmerzen. Bei langem Bestehen der Krankheit soll Neigung zur hamorrhagischen Diathese eintreten. Der Tod erfolgt meist nach einer Splenektomie oder an interkurrierenden Erkrankungen. Differentialdiagnostisch kommt die Abgrenzung gegenüber anderen Splenomegalien in Betracht (Anämia splenica, Morbus Banti, familiärer, splenomegalischer Ikterus, Hanotsche Cirrhose). Pathognomonische Symptome der Krankheit gibt es nicht. Die Diagnose kann intra vitam nur durch histologische Untersuchung von Knochenmark oder Milzpunktat gestellt werden.

Literaturverzeichnis.

Zusammenfassende Darstellungen

Bang, I. Chemie und Biochemie der Lipide. Wiesbaden 1911. — Leupold, F. Der Cholesterinstoffwechsel. S. 1095–1928. — Maclean, J. C. Stances 2. Ausgabe und Sulfatide Cerebroside 1925. — Thud. und der Tiere.

Finzelarbeiten

463 (1913) — (14) Stann W. Biochem Z 93 (1919/1920) Z Biol 57 12 (1911) 26
 366 (1912), 62
 (15) Rohl W
 31, 335 (1906)

u Burger Z exper Path 13 343 (1913) Arch f exper Path 71 311 (1913) —
 (24) Gaucher These de Paris 1882 — (25) Eppinger, H. Die hepatolienalen Er-
 krankungen Berlin 1920 — (26) Lieb H. H S Z 140, 305 — (27) Epstein W
 Biochem Z 145, 398 (1924) — (28) Beumer, H. Klin Wochr 1925 Nr 18 758 —
 (29) Pick, L. Der Morbus Gaucher und die ihm ähnlichen Erkrankungen. Erg inn Med
 29, 519 (1926) Hier ausführliche Literatur

VIII. Cholesterinstoffwechsel.

Während die bisher besprochenen Gruppen fast durchweg Verbindungen von Estern offener Kohlenstoffketten sind, haben wir in den Sterinen eine Körperklasse vor uns, die eine ringförmige Struktur hat und auf den ersten Blick gar nicht verwandt mit den anderen bisher abgehandelten Lipoiden zu sein scheint.

Der typische Vertreter der Klasse der Sterine ist das bereits im 18. Jahrhundert von Conradi¹ in den Gallensteinen gefundene Cholesterin, dessen Vorkommen in allen tierischen Zellen und Flüssigkeiten seither nachgewiesen wurde.

Das Cholesterin und seine Ester sind in Wasser unlöslich, in Fetten, in

in dem festgelegten physikalischen Raum aus von 100 zu 100 verschiedenen. Bei den höheren Tieren kommt nur ein Sterin vor, das Cholesterin von der Bruttoformel $C_{27}H_{46}O$. Im Wollfett der Schafe ist ein Isomeres des Cholesterins gefunden worden (Isocholesterin). Die Sterine der niederen Tiere und Pflanzen, welche die Gruppenbezeichnung „Phytosterine“ haben, unterscheiden sich von dem Cholesterin nicht in ihrer elementaren Zusammensetzung, sondern in ihren physikalischen Konstanten, d. h. sie sind wahrscheinlich stereoisomer mit dem tierischen Cholesterin.

Als Windaus² im Jahre 1903 mit seiner Habilitationsschrift seine Untersuchung über das Cholesterin begann, wußte man über die Konstitution dieses Körpers, daß das Sauerstoffatom einer Hydroxylgruppe angehört, die bei Behandlung mit Säuren bzw. Säurechloriden Ester liefert (Berthelot³). Ester des Cholesterins mit hohen Fettsäuren waren nicht nur synthetisch gewonnen, sondern auch im tierischen Organismus von Hürthle⁴ bereits festgestellt. Durch Oxydationsversuche hatten Mauthner und Suida⁵ gefunden, daß das Hydroxyl im Cholesterin einer sekundären Alkoholgruppe angehört. Ferner wußte man, daß Cholesterin zwei Atome Brom oder Wasserstoff addiert. Dies Verhalten rechtfertigte die Annahme einer doppelten Bindung im Molekül.

Man wußte aber nicht, wo die doppelte Bindung im Molekül sitzt und wo die sekundäre Alkoholgruppe verankert ist. Über das molekulare Gefüge war man noch ganz im unklaren. Lediglich aus der Überlegung, daß die Bruttoformel $C_{27}H_{46}O$ halt als

schon vor
Ringe, die
Hier

heit der
Diels und Alderhalten⁶ hatten gefunden, daß bei der Oxydation des Cho

Der molekulare
Aufbau des
Cholesterins

Das Cholestenon (VI) ein Keton des Cholesterins das an Stelle der Hydroxylgruppe an zwei ineinandergreifenden Ringen anzunehmen

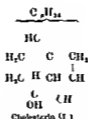
In gleichem Sinne sprechen die Eigenschaften des von Windaus dargestellten Cholesterin Diketons dem Cholestandion (VII) als eines 1,4 Diketons



Nachdem die Stellung der Hydroxylgruppe und der Doppelbindung zu einander durch diese experimentellen Befunde gefestigt war mußte nun die Gliedzahl der Ringe an denen die Hydroxylgruppe und die doppelte Bindung festgestellt war erforscht werden. Nach Blanc⁸ gehen 1,4 und 1,5 Dicarbonsäuren beim Behandeln mit Essigsäureanhydrid bis ca. 240° in Säureanhydride 1,6 und 1,7 Dicarbonsäuren in Ringketone über. Behandelt man die aus Cholesterin gewonnenen Dicarbonsäuren auf diese Weise so muß das Entstehen eines Ringketons auf eine 1,6 Dicarbonsäure also auf einen ursprünglichen 6 Ring das Entstehen eines Säureanhydrides auf eine 1,5 Dicarbonsäure also auf einen ursprünglichen 5-Ring schließen lassen. Bei den aus Cholesterin

Säureanhydrid
Konstitution der
Hydroxyls zur

Daraus ergibt sich für die
oben die 4,3 Stellung des
hydrierter Indenring

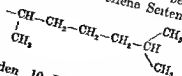


Über den nunmehr verbleibenden Kohlenwasserstoff von $\text{C}_{27}\text{H}_{48}$ gab ein Befund der bereits schon vor Windaus erhoben wurde einen Hinweis

gleiches im Cholesterinmolekül präformierten Gruppe entstammen. Durch

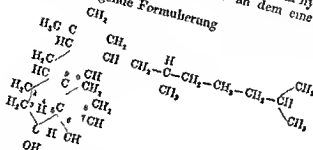
weitere Analoge in der Gallensäurereihe konnte bewiesen werden daß dieser 8 Kohlenwasserstoff im Cholesterin als offene Seitenkette

Cholesterinstoff (echte)



prapariert ist

Für die überbleibenden 10 Kohlenstoffatome nimmt Windaus einen von Heinrich Wieland an der Gallensäurereihe experimentell erwiesen wurde (s. dagegen *) Das Cholesterin setzt sich also aus einem hydrirten Inden und einem hydrirten Naphthalin zusammen an dem eine offene Seitenkette Windaus¹⁰ gibt folgende Formulierung



Cholesterin

Für die Chemie des Cholesterins ist es von großer Wichtigkeit daß nach der Stellung der Hydroxylgruppe und der benachbarten CH Gruppe im Raum verschiedene Stereoisomere möglich sind. Das Cholesterin selbst läßt sich nicht ohne weiteres in seine Stereoisomeren überführen. Die Stereoisomeren entstehen bei der Hydrirung des Cholesterins durch Anlagerung von Wasserstoff an die Doppelbindung.

Es sind dies außer dem β Cholestanol (s. Formeln auf S 497) Nach einer neueren Ansicht von Windaus¹¹ wird nicht mehr das C Atom C₃ sondern das Kohlenstoffatom C₁ als das asymmetrische angesehen. Der Unterschied zwischen der Konstitution des Cholesterins und seines Isomeren Allocholesterin und dessen Hydrirungsprodukt des Koprosterins wurde demnach auf einer verschiedenen räumlichen Lagerung des H Atomes bei C₁ beruhen.

Die Stammkohlenwasserstoffe Cholestan und Koprostan sind von großer Wichtigkeit. Die Stammkohlenwasserstoffe Cholestan und Koprostan wurden demnach hinterbleibende Carbonsäure konnte er als isomer mit der Cholsäure die beim Pseudocholestan (Koprostan) hinterbleibende Säure als die Cholsäure selbst identifizieren. Damit ist der strukturelle Zusammenhang zwischen den Sternen und Gallensäuren bewiesen. Beide Klassen unterscheiden sich in ihren Stammkohlenwasserstoffen außer der sterischen Konfiguration um eine Isopropylgruppe (Acetongruppe) in der Seitenkette. Die Gallensäuren um eine Isopropylgruppe (Acetongruppe) in der Seitenkette. Die Gallensäuren um eine Isopropylgruppe (Acetongruppe) in der Seitenkette. Die Gallensäuren um eine Isopropylgruppe (Acetongruppe) in der Seitenkette.

Im Gegensatz zu den anderen Lipiden sind wir über das Vorkommen und Verhalten des Cholesterins im Organismus besser unterrichtet. Diese begünstigte Stellung des Cholesterins unter den Lipiden ist dadurch begründet daß man

von Fett. Ich¹⁷ konnte zeigen, daß in Substanz zugeführtes Cholesterin und auch Cholesterinester beim Menschen kaum resorbiert werden und eine Resorption erst nach Lösung der Sterine in Fett (Trolem) eintrat. Hoppe Seyler²⁴ hat die Resorption des Cholesterins vom Fettgehalt der Nahrung abhängig gemacht und in treffender Weise mit dem Satz: Die Fette bahnen dem Cholesterin den Weg, die Resorptionsverhältnisse charakterisiert.

In gleicher Weise wie Fett muß auch Galle im Darm anwesend sein, um die für die Resorption günstigsten Emulsionsverhältnisse zu erzeugen. Inwieweit die Desoxycholsäure (Wieland und Sorge²⁵) und ihre Alkalisalze durch Komplexbildung die Resorption von Sterinen erleichtern oder ob die Galle als Ganzes durch ihre emulgierende Eigenschaft die Resorption ermöglicht, kann nicht auseinandergehalten werden. Jedenfalls ist genügender Gallenzufluß Vorbedingung einer guten Sterinresorption.

Mit der Nahrung wird nicht nur tierisches Cholesterin, sondern auch pflanzliches Phytosterin aufgenommen. Das Phytosterin ist ein Isomeres des Cholesterins. Da in den Geweben und in den Säften bisher nur Cholesterin gefunden wurde, muß man annehmen, daß die Umlagerung des isomeren Phytosterins in das Cholesterin entweder schon im Darm oder erst im intermediären Stoffwechsel erfolgt. Nach den ausführlichen Arbeiten von Schönheimer²⁶ scheint das Phytosterin überhaupt nicht in den Kreislauf zu gelangen, sondern unverändert im Kot wieder ausgeschieden zu werden. In den tieferen Darmabschnitten wird durch Bakterienwirkung Koprosterin setzt man, sondern auch eine etc.

Atomes voraus. Dieser interessante biologische Vorgang der sterischen Umlagerung durch Bakterienwirkung im Darm ist in seinem Mechanismus noch nicht erfaßt. Inwieweit das Nahrungscholesterin zuerst in das dem Koprosterin isomere Allocholesterin im Darm verwandelt wird, bedarf noch weiterer Untersuchung. Von großer Wichtigkeit wäre es zu wissen, ob das durch die Darmbakterien entstehende Koprosterin vollständig im Kot ausgeschieden wird oder

Bildung von Gallensäuren zur Folge haben. Dieser Befund ist deshalb von besonderem Interesse, da sich die Gallensäuren in ihrer sterischen Konfiguration mit dem Allo- und Koprosterin nach den Untersuchungen von Windaus als identisch erweisen haben. Es wäre demnach möglich, daß zur Resorption gelangtes Koprosterin für die Gallensäurebildung in Frage käme.

Das resorbierte Cholesterin gelangt über die Chylusgefäße durch den Ductus thoracicus in die Blutbahn. Wie bereits erwähnt, ist in den Körpersäften der Gehalt an Cholesterinestern 2—3mal größer als an freiem Cholesterin. Die zahlenmäßigen Angaben über den Cholesteringehalt schwanken nicht nur je nach der Bestimmungsmethode, sondern sind auch dadurch noch verwirrend, daß die Zahlen sich einmal auf das Gesamtblut, das andere Mal auf das Serum beziehen. Durch die Untersuchungen von Wacker und Hneek²⁷ wissen wir, daß in den roten Blutkörperchen fast nur freies Cholesterin vorhanden ist, während im Serum das Estercholesterin das freie Cholesterin um das Doppelte überwiegt. Man wird zweckmäßig bei Bestimmungen von Cholesterin und Cholesterinestern

Cholesterin gehalt der Nahrungsmittel. (nach W Hueck)

Cholesteringehalt der Nahrung sei an einigen Beispielen wiedergegeben

Frauenmilch (Beumer ¹⁴ , Wacker und Beck ¹⁵)	0,014 %
Kuhvollmilch (Beumer ¹⁴ , Wacker und Beck ¹⁵)	0,013 %
Kuhmagermilch (Wacker und Beck ¹⁵)	0,0023 %
Vollmilchpulver (Niemes und Wacker ¹⁶)	0,038 %
Trochennmilch (Thannhauser ¹⁷)	0,048 %
Magermilch (Niemes und Wacker ¹⁶)	0,007 %
Ei (Thannhauser ¹⁷ , Beumer ¹⁴)	0,240 %
Eigelb (Beumer ¹⁴ , Beumer ¹⁴)	1,342 %
Butter (Beumer ¹⁴)	0,185 %
Lebertran (Wacker und Hueck ¹⁸ , Wacker und Beck ¹⁵)	0,488 %
Amerikanisches Schweinefett (Wacker und Beck ¹⁵)	0,108 %
Muskelfleisch vom Rind (Hotta ¹⁹)	0,040—0,048 %
" vom Kalb (Hotta ¹⁹)	0,034—0,038 %
" vom Huhn (Lewaczek ²⁰)	0,039—0,108 %
Roggenmehl (Beumer ¹⁴)	0,061 %
Feines Weizenmehl (Beumer ¹⁴)	0,026 %
"Mehl" (Thannhauser ¹⁷)	0,008 %
Haferflocken (Beumer ¹⁴)	0,025 %
Reis (Thannhauser ¹⁷)	0,028 %
Apfelmus (Thannhauser ¹⁷)	0,0008 %

Der Cholesteringehalt der täglichen Nahrung beträgt nach den Untersuchungen von Wacker und Beck¹⁵, Thannhauser¹⁷ und Beumer¹⁴ für Kinder und Erwachsene je nach dem Fettreichtum (nach W Hueck)

bei Buttermilchnahrung	= 0,018
" Brustnahrung	= 0,049—0,097 g
" gemischter Nahrung	= 0,062
" fettarmer Kost für Erwachsene	= 0,039—0,109 g
" gemischter Kost für Erwachsene	= 0,200—0,362 g
" fettreicher Kost für Erwachsene	1,406 g Gesamtcholesterin

In diesen Angaben bezieht sich der Cholesteringehalt auf das Gesamtcholesterin, das Verhältnis von Cholesterin und Cholesterinestern ist hier nicht berücksichtigt. Für das Cholesterin und die Cholesterinester gelten die gleichen Resorptionsverhältnisse wie für das Neutralfett. Es besteht die Möglichkeit, daß die Cholesterinester im Darm durch die dort vorhandenen Esterasen (Lipasen) in Cholesterin und Fettsäuren zerlegt werden, und daß der Resorption von Cholesterinestern wie der Resorption von Neutralfett erst eine Esterspaltung vorausgehen muß. Cholesterin-spaltendes Ferment ist im Duodenalkaust im Pankreassaft und in der Galle vorhanden (Thannhauser¹⁷). Andererseits wissen wir, daß Cholesterinester bei Gegenwart von freiem Cholesterin sich leichter in einen fein emulgierten, hochdispersen Zustand überführen lassen und man in Analogie mit der Fettresorption auch annehmen konnte, daß diese feinste Verteilung des Cholesterins einen direkten Durchtritt durch die Darmepithelien in die Lymphgefäße ermögliche. Jedenfalls und nach den Untersuchungen von Howard Mueller²¹ und Wacker und Hueck¹⁸ jenseits der Darmwand die Ester reichlicher vorhanden als freies Cholesterin. Es überwiegen die Cholesterinester in allen Körperflüssigkeiten das freie Cholesterin um das 2—3fache. Die Vorbedingungen zur Resorption der Sterine ist das gleichzeitige Vorhandensein

Resorption des
Cholesterins

Organismus gebildet, als zugeführt wird. Beumer und Lehmann²⁷ führten die Frage der Möglichkeit einer Cholesterinsynthese im Organismus durch folgende Versuche einer Lösung zu. Von zwei Hundewurfen wurde je ein Hund sofort auf seinen Gesamtcholesteringehalt analysiert. Von jedem Wurf

wurden beide Hunde getötet und ebenso wie seinerzeit ihre Geschwister aus dem gleichen Wurf auf ihren Gesamtcholesteringehalt untersucht. Von den sofort getöteten Hunden enthielt der eine 1,045, der andere 0,924 g Cholesterin. Die beiden überlebenden Hunde bekamen während der ganzen Zeit 0,0655 bis 0,0802 g Cholesterin zugeführt. Nach vier Wochen hatten sie einen Gesamtcholesterinbestand von 1,993 bis 2,363 g. Sie hatten also 30mal mehr Cholesterin im Organismus, als ihnen während der vier Wochen zugeführt wurde. Einen weiteren ganz eindeutigen Beweis für die Möglichkeit der Synthese des Sterinringes bringen Enderlen, Thannhauser und Jenke²⁸ bei indem sie an Gallenstielhunden, die nahezu cholesterinfrei ernährt wurden, die tägliche Menge der Gallensaureausscheidung bestimmten. Nachdem durch die Untersuchungen von Wieland und Windaus gezeigt war, daß den Gallensäuren das gleiche Ringsystem wie den Sterinen zugrunde liegt, kann der Befund dieser Autoren, daß täglich in der Galle bei cholesterinfreier Ernährung bis zu 0,7—1,5 g Gallensäuren ausgeschieden werden, nur so zu deuten sein, daß der Organismus das Ringsystem, welches dem Cholesterin zugrunde liegt, synthetisch zu bilden imstande ist.

Zusammenfassung: Es ist zu erwarten, daß bei einer cholesterinfreien Ernährung der Organismus in der Lage ist, das Ringsystem des Cholesterins synthetisch zu bilden.

sterinausscheidung überwiegt sowohl beim wachsenden als auch beim ausgewachsenen Organismus in Perioden normaler Ernährung die Zufuhr. Die täglich ausgeschiedenen Gallensäuremengen sind so groß, daß auch aus diesem Grunde an einer Sterinsynthese im Organismus nicht gezweifelt werden kann.

wech
welel

umstände ist dieses Ringsystem durch Abbau wieder aufzuspalten. Von Abwandlungsprodukten des Cholesterins im intermediären Stoffwechsel kennen wir bis heute nur die von Lifschutz²⁹ beschriebenen Oxycholesterine, die an der doppelten Bindung im Entfernung eine Sauerstoffanreicherung erfahren haben dürften. Die Oxycholesterine von Lifschutz²⁹ sind bisher nicht in kristallisiertem Zustande erhalten worden, obwohl die von Lifschutz²⁹ angegebenen

mediären Stoffe
Es trifft für
heterozyklischen

vom Blute

4. Die Cholesterinwerte schwanken. Davon treffen wir 100-120 mg % auf Estercholesterin. Beim Menschen ist der Cholesteringehalt besonders niedrig 0.054 mg% (Gyorgy²²). Diese Zahlen sind mit der Autenrieth²³ übereinstimmend²⁴ colorimetrischen und der Methode gewonnen. Die Methoden aus diesen Zahlen ist ersichtlich, daß die Schwankungen sehr groß sind und man sehr vorsichtig von einer abnormen Anhäufung von Cholesterin in den Sften zu sprechen.

Zweifellos ist der Gehalt der Sfte in gewissem Maße von dem Gehalt der Nahrung an Cholesterin abhängig (Gardner²⁵). Besonders bemerkenswert ist, daß bei Fleischressern Mensch, Hund, Katze usw. eine cholesterinreiche Kost einige Stunden nach der Mahlzeit zu einer geringen Erhöhung des Cholesterins in den Sften führt, die aber sehr bald abklingt und keine dauernde Vermehrung von Cholesterin in den Sften nach sich zieht. Im Gegensatz hierzu zeigen die Pflanzenfresser (Sokoloff²⁶) eine Cholesterin

zu einem Bi... ist es unklar, was die Pflanzenfresser bei Cholesterin-Ausscheidungsorganen besonders maßgebend sein.

Kann der Organismus Cholesterin synthetisch aufbauen?
Für den menschlichen Cholesterinstoffwechsel ist die Frage von größter Wichtigkeit inwieweit der Organismus Cholesterin synthetisch aufbauen kann. Es wurde verschiedene Anordnungen

versucht, am Cholesterin synthese zu lösen. In diesen Versuchen ist eine geringe Zunahme des Gesamtcholesterins beim Ei nach der Bebrütung festzustellen. Die Versuche von Thannhäuser und Schaber wurden neuerdings von Kenzo Kusui²⁷ bestätigt. Dieser Autor fand, wie Thannhäuser und Schaber während der Bebrütung eine Abnahme des freien Cholesterins. Das Estercholesterin

verzehnten der weite Gardnerung In sich erstre zu erbring bilanz positiv als zugeführt wird. In der Tat gelang es auch Thannhäuser²⁸ und seinen Mitarbeitern in über viele Wochen ausgedehnten Versuchen das Cholesterin

mit selbsten bei cholesterinreicher Kost stets ein Bilanz die eindeutig darauf hinweist, daß mehr Cholesterin im

ine Mitarbeiter den Nachweis Ernährung die Cholesterin

Cholesterin zur Ausscheidung kommt

Organismus gebildet als zugeführt wird. Beumer und Lehmann³⁷ führten die Frage der Möglichkeit einer Cholesterinsynthese im Organismus durch folgende Versuche einer Losung zu. Von zwei Hundewürfen wurde je ein

wurden beide Hunde getötet und ebenso wie seinerzeit ihre Geschwister aus dem gleichen Wurf auf ihren Gesamtcholesteringehalt untersucht. Von den sofort getöteten Hunden enthielt der eine 1.045 der andere 0.924 g Cholesterin. Die beiden überlebenden Hunde bekamen während der ganzen Zeit 0.0655 bis

die nahezu cholesterinfrei ernährt wurden, die tägliche Menge der Gallensaureausscheidung bestimmten. Nachdem durch die Untersuchungen von Wieland und Windaus gezeigt war, daß den Gallensäuren das gleiche Ringsystem wie den Sterinen zugrunde liegt, kann der Befund dieser Autoren, daß täglich in der Galle bei cholesterinfreier Ernährung bis zu 0.7–1.5 g Gallensäuren ausgeschieden werden, nur so zu deuten sein, daß der Organismus das Ringsystem, welches dem Cholesterin zugrunde liegt, synthetisch zu bilden imstande ist. Zweifellos kann aus Fettgewebe und aus anderen Fett- und Lipoiddepots endogen eine gewisse Cholesterinquote anfallen. Sie kann aber nie so groß sein wie die

ternde cholesterinarme Ernährung ist. Zeit nicht zu erreichen. Die Cholesterinmenge im wachsenden als auch beim ausgereiften gewachsenen Organismus in Perioden normaler Ernährung die Zufuhr. Die täglich ausgeschiedenen Gallensäuremengen sind so groß, daß auch aus diesem Grunde an einer Sterinsynthese im Organismus nicht gezweifelt werden kann.

Von größtem Interesse ist die Frage, ob die Sterine im intermediären Stoffwechsel des Organismus eine Veränderung erleiden und ob der Organismus, welcher das komplizierte Ringsystem der Sterine synthetisieren kann, auch imstande ist, dieses Ringsystem durch Abbau wieder aufzuspalten. Von Abbauprodukten des Cholesterins im intermediären Stoffwechsel kennen wir bis heute nur die von Lifschutz³⁹ beschriebenen Oxycholesterine, die an der doppelten Bindung im Fünfering eine Sauerstoffanreicherung erfahren haben durften. Die Oxycholesterine von Lifschutz³⁹ sind bisher nicht in kristallisiertem Zustande erhalten worden, obwohl die von Lifschutz³⁹ angegebenen Reaktionen keinen Zweifel lassen, daß es sich tatsächlich um Oxydationsprodukte des Cholesterins handelt. Eines scheint aber sicher zu sein, daß die Lifschutzschen Oxycholesterine noch das volle Cholesteringerüst enthalten und lediglich eine sauerstoffreichere Verbindung des Cholesterins darstellen. Wir kennen bis heute

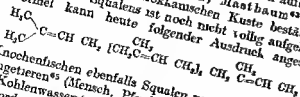
Verhalten d. r.
Sterine im
intermediären
Stoffwechsel

befähigt, aus offenen Ketten ringförmige Gebilde zu erzeugen, er ist aber nur in ganz geringem Maße befähigt, ringförmige Gebilde wieder in offene Ketten aufzuspalten (Purine, Pyrrole, Indol)

Aus der eingangs gegebenen Darstellung des chemischen Aufbaues des Cholesterins ist ersichtlich, daß an dem Ringskelet der Sterne sich eine offene Seitenkette befindet. Die Gallensäuren enthalten noch das unveränderte Ringgerüst des Cholesterins, nur in der Seitenkette ist eine Isopropylgruppe acetyliert (Windaus¹¹), und das endständige Kohlenstoffatom daselbst zur Carboxylgruppe oxydiert. Die Gallensäuren leiten sich nicht, wie wir ausgeführt haben, von dem Stammkohlenwasserstoff, dem Cholestan, sondern von seinem Isomeren, dem Pseudocholestan oder Koprostan ab. Das den Gallensäuren entsprechende Sterin ist das Allocholesterin und sein hydrirtes Produkt, das Koprosterin. Enderlen Thannhauser und Jonke¹² konnten an Gallefistelhunden nachweisen, daß alle Sterne, welche die Struktur des Cholesterins haben, nicht in Gallensäuren übergehen, welche aber das dem Cholesterin isomere Allocholesterin und das Koprosterin bei intravenöser Zufuhr die Gallensäureausscheidung bedeutend erhöht. Hier tritt zum ersten Male für die Reihe der Sterne die Wichtigkeit der stereoisomeren Anordnung im Molekül zutage.

In gleicher Weise wie die Fermente des Organismus nur auf die rechts drehende Form gewisser Aminosäuren zum Abbau eingestellt sind und die links drehende unverändert lassen, sehen wir auch hier, daß der Abwandlung der Sterne zu Gallensäuren eine sterische Veränderung des Moleküls vorausgehen muß. Ob das Allocholesterin oder das Koprosterin, welche die Muttersubstanzen der Gallensäuren sein dürften, überhaupt im intermediären Stoffwechsel vorkommen bedarf noch der experimentellen Klärung. Es scheint aber sehr wahrscheinlich, daß die Gallensäurebildung nicht nur über diese isomeren Sterne läuft, sondern daß die Gallensäurebildung ein synthetischer Vorgang ist, dessen Vorstufen wir bisher nicht kennen. Aus diesen Befunden ergibt sich, daß ein zwangsläufiger Abbau von Cholesterin zu Gallensäuren nicht stattfindet und daß die Annahme, die Gallensäuren waren ein Abbauprodukt des im Organismus gelaufigen Sterins, des Cholesterins, nicht zutreffend ist. Nach den bis heute vorliegenden experimentellen Daten kann man nicht annehmen, daß im intermediären Stoffwechsel der Sternring abgebaut wird und daß an einer Seitenkette eine wesentliche Veränderung eintritt.

Gegenwärtig sind Untersuchungen in meinem Laboratorium im Gange, die sich mit der Frage befassen, ob der hochungesättigte Kohlenwasserstoff Squalen $C_{30}H_{50}$, den erstmals Tsujimoto¹³ in der Leber japanischer Haie und Rochen gefunden hat, irgendwelche Beziehungen zu den Sternen aufweist. Es wäre nicht unwahrscheinlich, daß das Ringsystem des Sterins aus einer derartig ungesättigten, verzweigten Kohlenwasserstoffen aufgebaut wurde. Der Befund Tsujimotos wurde von Chapman, Maathbaum¹⁴ bei anderen Haiarten der portugiesischen und marokkanischen Küste bestätigt. Der Konstitution des Squalens ist noch nicht völlig aufgeklärt. Als wahrscheinlichste Formel kann heute folgender Ausdruck angesehen werden¹⁵:



Während in Knochenfischen ebenfalls Squalen vorzukommen scheint, ist in der Leber von Säugetieren¹⁶ (Mensch, Pferd, Rind, Schaf, Schwein und Pottwal) ein homologer Kohlenwasserstoff — wahrscheinlich $C_{32}H_{54}$ — in geringer Menge nachgewiesen worden. Die physiologische Bedeutung dieser Kohlenwasserstoffe, die beim Hai 80% des Leber- und 20% des gesamten Körpergewichtes ausmachen

können ist ganz unklar. Fütterungsversuche⁶⁶ mit Abkömmlingen des Squalens führten bei Ratten ohne Leberunverseifbaren auf dabei auf das Doppelte als der zugeführten Squal nicht identisch⁶⁷.

Die Ausscheidung des Cholesterins vollzieht sich zum großen Teil in die Galle, vielleicht auch direkt in den Darm (Baumer). Die Leber hat für die Cholesterinausscheidung wesentliche Funktionen. Wir sehen, daß der Cholesterin gehalt der Galle dem Cholesteringehalt des Blutes bei intakter, gesunder Leber parallel geht: hoher Cholesteringehalt des Blutes, hoher Cholesteringehalt der Galle. Sind die Gallenwege mechanisch gedrosselt, so nimmt der Cholesteringehalt des Blutes zu. Die täglich ausgeschiedenen Mengen von Cholesterin kann man nur approximativ berechnen. Der Gehalt der Fistelgalle an Cholesterin ist 0.003–0.007%⁴⁰. Bei Duodenalsondierung wurde durch Gallenblasenreflex Blasengalle gewonnen, die einen erheblich höheren Cholesteringehalt aufzeigen und 0.2–0.6% betragen kann. In der Leichengalle finden sich 0.15–0.17%. Nehmen wir als hohen Wert der täglich produzierten Galle 1000 ccm an und setzen einen hohen Wert von 0.01 bis 0.05% für die Fistel

Cholesterin
ausscheidung

Säften in den Harn bei Lipoidnephrosen der Niere dürfte nicht statthaben. Das Cholesterin ist kein harnfähiger Körper, während die Gallensäuren harnfähige Substanzen sind. Die Harnfähigkeit der Gallensäuren wird durch die Carboxyl

Nachdem wir gesehen haben, daß die Ausscheidung des Cholesterins

Ausgleich schaffen

Die Regulation, welche die Konstanz des Cholesteringehaltes der Säfte bedingt, dürfte in der Hauptsache durch das Ausscheidungsorgan, durch die Leber, bedingt sein. Es könnte aber auch der Zustand des Cholesterins, das in den

Regulation des
Cholesterin
gehaltes der
Säfte

Cholesterinstoffwechsel

Losungszustand des Cholesterins haben die Elektrolyte und in gewissem Sinne auch die lokalen Mißreaktionen einen gewissen Einfluß. Es wäre aber ganz verfehlt, wollten man den physikalisch-chemischen Momenten eine allzugroße Bedeutung für die Regulation des Cholesterinstoffwechsels zulegen. Das Cholesterin ist bei diesen Regulationsorganen nicht als chemisches Individuum zu verstehen, sondern als Teil eines kolloidalen Komplexes, dessen Ausscheidung und Speicherung durch die gegenseitige Abhängigkeit der Lösungsverhältnisse untrennbar verknüpft ist.

Funktion des Cholesterins

Auch die Funktionen des Cholesterins im Organismus sind nicht vom chemischen Individuum des Cholesterins aus zu beurteilen, d. h. die stoffliche Bedeutung des Cholesterins ist nicht wie die funktionelle Wirkung der Moleküle zu erschließen. Die physikalischen Eigenschaften, die durch die Gesamtheit des Moleküls bedingt sind und es, welche die biologischen Funktionen dieses Körpers verursachen. Aus diesem Grunde ist die biologische Bedeutung eines Erweißkörpers oder nicht gelöst von der Bedeutung des Cholesterins für den Zellstoffwechsel.

Alleerdings sprechen die Untersuchungen dieses Körpers von beträchtlichen Verschiedenheiten. In den Laboratorien wurden, dafür, daß das Cholesterinmolekül auch eine stoffliche Bedeutung zukommt, die an den strukturellen Aufbau des Cholesterinmoleküls geknüpft ist. Ransom konnte nachweisen, daß die Hamolyse durch Gifte der Saponinreihe durch Cholesterin aufgehoben wird. Diese Eigenschaft des Cholesterins beruht auf dem Vorhandensein der alkoholischen Hydroxylgruppe, da die Ester des Cholesterins keine Hemmung der Saponinhamolyse nicht zeigen. Die unveresterte Hydroxylgruppe des Cholesterins läßt Additionsverbindungen mit Saponinen zu, die bei Veresterung der Hydroxylgruppe nicht zustande kommen können. Nach unseren heutigen Kenntnissen hat diese interessante Feststellung Ransom's keine Bedeutung für die Entgiftung anderer Substanzen als die der Saponinreihe, zu denen wahrscheinlich gewisse Schlangengifte gehören dürften.

Antagonismus
Lecithin
Cholesterin

In der Literatur wird in vielen Arbeiten von einem antagonistischen Verhalten von Lecithin und Cholesterin berichtet. Bei manchen hamolytischen Versuchen serologischen Vorgängen soll das Lecithin eine aktivierende, das Cholesterin eine hemmende Funktion haben. Auch Permeabilitätsänderungen an der Zelloberfläche des Bluthörperchens sind in diesem Zusammenhang zu betrachten. Der kolloidale Zustand des Mißes abhängig von der Geschwindigkeit und andere vom physikalischen Zustand des Mißes abhängig. Erscheinungen sollen von Lecithin und Cholesterin in gegensätzlichem Sinne beeinflußt werden. Auch auf den Blutdruck haben. Hierher gehören auch die Beobachtungen über Phagocytose (Stüber⁴⁴) und über das Wachstum (Robertson⁴⁵). Alle diese hierher gehörigen Arbeiten, welche eine besondere Funktion des Cholesterins, losgelöst von den anderen Fettsäuren und Lipiden für den Organismus beweisen wollen, bringen zweifellos eine Zahl interessanter Beobachtungen bei in der Deutung dieser Befunde kann man aber nicht vorsichtig genug sein, da sich durch Veränderung einer Komponente des physikalischen Zustandes der Zelle noch kein Urteil über die Funktion dieser varierten Komponente oder gar über die Funktion des Gesamtkomplexes mehrerer Unbekannten fallen läßt.

Es ist leider heute noch unmöglich die besonderen physikalischen Eigenschaften des Cholesterins in der Zelle und auch im kolloidalen Miß der Gewebe zu klären. Es ist lediglich festzustellen, daß die Sterne in dem physikalischen Miß der Säfte und der Zelle eine Rolle spielen. Ein ganz neuer Gesichtspunkt für die Bedeutung der Sterne im Stoffhaushalt ist durch die Versuche von Heß⁴⁶, Rosenheim und Webster⁴⁷ zu er-

Sterine mit
Vitaminen
verbunden

blicken die nachweisen konnten daß bestrahltes Cholesterin die Rachitis der

Untersuchungen von Windaus und Loni¹² brachten Klarheit in diese verwickelten Zusammenhänge von Cholesterin und dem durch das Licht zu aktivierenden antirachitischen Faktor. Windaus konnte zeigen daß das Cholesterin welches durch Addition von Brom an die doppelte Bindung in das entsprechende Dibromid übergeführt wurde nach Abspaltung des Broms also nach Rückführung in richtiges Cholesterin nicht mehr durch Licht in das antirachitische Prinzip überzuführen ist. Pohl konnte erweisen daß alle Sterine die durch Bestrahlung antirachitisch wirksam werden ein Spektrum von charakteristischem Aussehen haben. Durch diese Feststellung konnte Windaus nach dem Körper

unreinigung auch 10—20fach umkrystallisiertes Cholesterin in kleinsten Mengen durch physikalische Methoden untrennbar zu begleiten. So ist es begreiflich daß eine Hydrierung die das Cholesterin nicht mehr als antirachitisch wirksam erscheinen läßt auch das begleitende Ergosterin unwirksam macht. Diese Tatsache läßt den Schluß zu daß die Wirksamkeit des antirachitischen Faktors im Ergosterin an die doppelten Bindungen im Molekül geknüpft ist. Inwieweit wir in dem Ergosterin selbst den antirachitischen Faktor der durch Bestrahlen aktiviert wird vor uns haben ist noch nicht entschieden.

Ergosterin aufgeladen wird hervorgerufen ist. Die Mengen bestrahlten Ergosterins die nötig sind um die Rachitis zu heilen sind außerordentlich gering.

Als Vigantol ist Ergosterin in Sesamol gelöst im Handel und zwar in Form einer 1proz. Lösung (1 ccm = 10 mg) und in Gestalt von Pastillen (1 Pastille = 2 mg). Die Dosierung beträgt je nach der Schwere des Falles 4 6 8 oder 10 mg täglich.

Eine Anhaufung von Cholesterin in den Säften finden wir bei allen Erkrankungen bei denen ein Transport von Fett aus den normalen Depots zu anderen Organen stattfindet. Das Cholesterin ist hier der Begleiter des Fettes. Aus dieser Ursache kommt es unter Umständen bei allen Inanitionszuständen bei schwerer Tuberkulose beim Diabetes und bei degenerativen Nierenerkrankungen zu einer Anhaufung von Cholesterin im Blute. Bei diesen Cholesterinämien überwiegen wie normalerweise die Ester das freie Cholesterin. Eine besonders starke Anhaufung von Sterinen im Blute beim Diabetiker kann zu einer Xanthombildung (s. S. 35) Veranlassung geben. Die diabetischen Xanthome imponieren als kleine fürunkelähnliche Höckerchen der Haut die an ihrer hochsten Spitze einen gelblichen Punkt haben. Dieser gelbliche Punkt ist aber nicht durch Eiter hervorgerufen sondern durch Anhaufung von Sterinen in

Hyposterinämie

diesen Knoten. Auch die diffuse Gelbfärbung der Innenfläche der Fußsohlen und der Hande bei Diabeteskranken (Xanthosis) (s. S. 305) wird durch einen gelben Farbstoff der die Fette und das Cholesterin begleitet hervorgerufen (s. Diabetes). Als Xanthelasma werden flächige gelbliche Hautflecke bezeichnet die sich häufig an den Ladrändern bei zunehmendem Alter aber auch schon bei Jugendlichen lokalisieren. Die Xanthelasma haben mit den diabetischen Xanthomen etiologisch nichts zu tun. Es sind familiar vererbte Hautanomalien denen degenerative Verfettungsprozesse zugrunde liegen.

Eine Sonderstellung in der Beurteilung der Anhäufung von Sterinen im Blute nehmen die Erkrankungen der Leber ein. Während die bisher besprochenen Hypercholesterinämien eine Vermehrung des Cholesteringehaltes in den gleichen Verhältnissen des freien und Estercholesterins wie beim Normalen zeigen sehen wir bei Lebererkrankungen das Verhältnis freies Cholesterin zu Cholesterinester zu Ungunsten des ersteren sich verändern. Bei Stauungsakutem zeigt die sich von den bisher besprochenen Cholesterinvermehrung nicht unterscheidet indem auch hier der größte Teil des Cholesterins in Esterform vorhanden ist. Wir konnten aber zeigen (Thannhauser und Schäfer⁵⁰) daß bei Erkrankungen des Leberparenchyms eine Vermehrung des Gesamtcholesterins vorhanden sein aber auch fehlen kann. Es wurden bei chronischen Cirrhosen vorhanden sein aber auch fehlen kann. Es wurden die charakteristische Veränderung im Blute beim Leberkranken gefunden. Die charakteristische Veränderung im Blute beim Leberkranken wird nicht mit der Bestimmung des Gesamtcholesterins erfaßt sondern nur durch Ermittlung der Werte des freien und Estercholesterins augenscheinlich. Bei einer Reihe von Leberkranken findet sich im Gegensatz zum Normalen das Estercholesterin in geringerer Menge als das freie Cholesterin. Wir haben in besonders schweren Fällen (Leberatrophie) ein starkes Zurückgehen der Blutcholesterinwerte und ein vollständiges Verschwinden der Cholesterinester beobachtet und von einem Estersturz gesprochen. Die Einwendungen von Bürger⁵¹ gegen die von uns gemachten Beobachtungen sind inzwischen durch eine umfassende Arbeit von Adler⁵² auf das richtige Maß zurückgeführt worden. Die Tatsache bleibt jedenfalls bestehen daß bei einer Reihe von schweren Leberkrankheiten das Verhältnis von freiem Cholesterin zum Estercholesterin sich umkehrt und daß diese Erscheinung mit der Funktion der Leber etwas zu tun haben muß. Da nach unseren Untersuchungen beim Menschen in der Galle fast nur freies Cholesterin ausgeschieden wird (Thannhauser und Fleischmann) ist es naheliegend daß in der Leber ein Mechanismus vorhanden ist der auf die Regulation freies Cholesterin einwirkt. Als besonders charakteristisch mochten wir unsere Befunde bei akuter gelber Leberatrophie halten bei der Cholesterinester im Serum vollständig verschwinden aber auch der Wert für freies Cholesterin sehr stark absinkt. Diesen für die Diagnose der akuten gelben Leberatrophie charakteristischen Befund konnten wir in der Zwischenzeit durch die an einem zweiten Fall von akuter gelber Leberatrophie ermittelten Cholesterinwerte ergänzen. In gleichem Sinne sprechen auch die von Enderlein, Thannhauser und Jenke⁵³ ausgeführten Cholesterinbestimmungen im Blut entleerter Hunde.

Außer den bereits besprochenen Ursachen der Cholesterinämie (Fettwanderung, Ausscheidungsstörung) soll eine Vermehrung des Blutcholesterins auch beim Zuckerratten von Zellen im Körper zustande kommen (Grigaut⁵⁴). Es scheint aber wenig wahrscheinlich daß eine derartige cytologische Hypercholesterinämie nicht durch eine normal funktionierende Leber ausgeglichen werden könnte. Es scheint uns viel wahrscheinlicher daß auch bei den fieberhaften Erkrankungen

bewahrt werden. Bei allen chronischen Nierenerkrankungen so auch bei der Lipoidnephrose ist eine mehr oder minder starke Fettwanderung festzustellen.

Der klinische Wert der Ermittlung des Cholesteringehaltes der Säfte darf wie dies leider so oft geschieht nicht überschätzt werden. Den Blutcholesteringehalt als Maß des Cholesterinstoffwechsels zu bezeichnen ist jedenfalls unrichtig. Neben dem normalen Funktionieren der Leber sind sicherlich noch eine ganze Reihe anderer Faktoren teils funktioneller teils chemisch physikalischer Natur für die Anhaufung von Sterinen im Blut wichtig.

Eine Cholesterinanhäufung kommt unter pathologischen Verhältnissen nicht nur im Blute sondern auch in verschiedenen endokrinen Organen vor ohne daß es wie bei der lipoiden Degeneration der Nebenniere und auch im Ovarium⁵⁴ die zuerst die zu erforschen versuchten

Nebenniere,
Ovarium und
Cholesterin-
speicherung

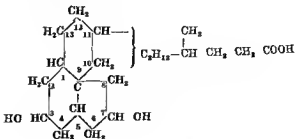
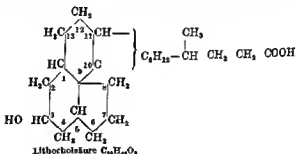
noch unbewiesen ob hormonale Organe überhaupt eine Einwirkung auf den Cholesterinumschlag haben. Man kann von der Nebenniere und dem Ovar nur sagen daß beide Organe die Fähigkeit haben Lipide und Cholesterin zu speichern und vielleicht als Depots dieser Substanzen zu dienen. Man weiß aber nicht inwieweit diese Speicherung von Cholesterin einen funktionellen Zweck für den Organismus hat. Es ist ungewiß ob diese Speicherung lediglich im Sinne eines Depots oder im Sinne einer besonderen Funktion des Cholesterins (vielleicht für die Hormonproduktion) in diesen Organen zu deuten ist.

Zum Schluß ist noch die Möglichkeit eines Zusammenhanges einer Cholesterinanhaufung in den Säften mit dem Zustandekommen einer Atheromatose und der Arteriosklerose zu besprechen. Es kann heute als sichergestellt gelten daß beim Menschen ein derartiger Zusammenhang nicht besteht. Wenn auch beim Menschen (durchaus nicht immer) bei schwerer Arteriosklerose ein erhöhter Gesamtcholesteringehalt des Blutes vorkommt so ist dies nicht in dem Sinne zu werten daß die Hypercholesterinämie als Ursache der Arteriosklerose aufzufassen wäre. Die Hypercholesterinämie ist hier ein Zeichen des erhöhten Fett und Lipidtransportes und nicht ein Zeichen einer Ausscheidungsstörung. Es sei hier nochmals betont daß Hypercholesterinämien als Ausscheidungsstörungen nur bei mechanischem Verschuß der abführenden Gallenwege entstehen. Wenn es Waack⁵⁵ und Huock⁵⁶ Kawamura⁵⁷ Chalotow⁵⁸ und anderen Forschern trotzdem gelungen ist durch überreichliche Cholesterinverfütterung bei Herbivoren (Kaninchen und Meerschweinchen) Gefäßveränderungen zu erzeugen die der menschlichen Atheromatose ähneln so darf man wie mit den Verhältnissen beim Menschen erwähnt daß die Cholesterinausscheidung leicht überlastet wird und zu einer Cholesterinanhaufung in den Säften führen

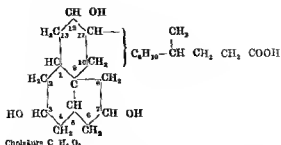
IX. Stoffwechsel der Gallensäuren.

Molekularer
Aufbau der
Gallensäuren

Die nahe strukturelle Verwandtschaft der Gallensäuren mit der Cholesterin ist schon lange vermutet, aber Untersuchungen von Wieland¹ und Windaus² analytische Aufspaltung des Moleküls ergaben aus³ konnten zeigen, daß auch das Cholesterin vom Stammkohlenwasserstoff Cholestan (Formel S. 497) und die Gallensäuren von dem isomeren Stammkohlenwasserstoff Pseudocholestan oder Koprostan ableiten. Erfolgt in den Pseudocholestan (Koprostan) eine Aboxydation einer Isopropylgruppe in der Seitenkette, so entsteht die Cholsäure, welche die Muttersubstanz der drei in der Galle vorkommenden Gallensäuren der Lithocholsäure (Monoxycholsäure), der Desoxycholsäure (Dioxycholsäure) und der Cholsäure (Trioxycholsäure) ist. Es ist hier nicht der Platz, auf die umfangreichen, schonen Arbeiten von Wieland, in denen der stufenweise Abbau der einzelnen Ringsysteme der Gallensäuren ausgeführt wurde und die zu unseren heutigen Kenntnissen der molekularen Zusammensetzung der Gallensäuren führten, näher einzugehen. Hier sei nur das wichtige Resultat dieser Arbeiten, die Strukturgleichheit der Sterine und Gallensäuren in den nachstehenden Formulierungen festgehalten, wobei zu bemerken ist, daß der Strukturunterschied der Gallensäuren vom Cholesterin lediglich in einer Isomerie an einem H Atom bei G(5) resp C(1) besteht. Übernehmen wir das von Windaus gegebene Gerüst des Cholesterins für das Gerüst der Gallensäuren, so müssen wir die drei für den Stoffwechsel wichtigsten Gallensäuren folgendermaßen formulieren:



Desoxycholsäure $\text{C}_{26}\text{H}_{46}\text{O}_4$ Isomer mit der Anthropo (= Cheno) Desoxycholsäure



Wieland diskutiert in neueren Untersuchungen (Wieland und Vocke⁶) die Möglichkeit, daß in den Gallensäuren noch ein zweiter Fünfering vorgebildet ist.

Im menschlichen Organismus findet sich in der Galle die Desoxycholsäure, die Cholsäure und die Anthropodesoxycholsäure. Die Lithocholsäure ist von H. Fischer⁷ aus Rindergalle und von Wieland¹⁸ auch aus Menschengalle erhalten worden. Sowohl die Cholsäure als auch die Desoxycholsäure findet sich in der Galle gepaart mit Glykokoll als Glykocholsäure und mit Taurin gepaart als Taurocholsäure. Über die Entstehung des Taurins aus Cystin (s. S. 113). Die Bindung der Gallensäuren an Glykokoll und Taurin erfolgt zwischen Amino- und Carboxylgruppe durch Wasseraustritt, d. h. durch eine Säureamidbildung, wie wir sie bei den einfachen Peptiden kennengelernt haben. Die Glykocholsäure und die Taurocholsäure finden sich hauptsächlich in der menschlichen Galle, während in der Hundegalle hauptsächlich Taurocholsäure vorkommt. In Fischgallen kommen noch Paarungen von Scymnol mit Schwefelsäure vor, die man ebenfalls Stoffwechselprodukte betrachten kann. Man nennt sie „Pescal-“

Vorkommen der Gallensäuren

und Wieland⁴ nachgewiesen war, mußte die Frage entschieden werden, ob die Gallensäuren ein Abbauprodukt des Cholesterins im tierischen Stoffwechsel seien.

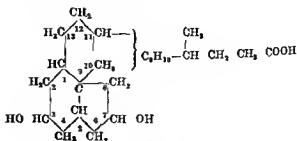
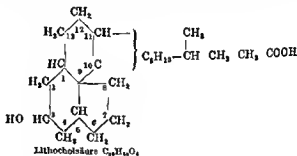
Abbauprodukt des Cholesterins und Gallensäurestoffwechsel?

IX. Stoffwechsel der Gallensäuren.

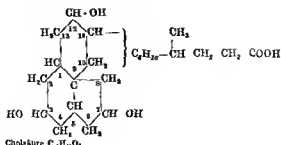
kularer
au der
osäuren

Die nahe struktrchemische Verwandtschaft der Gallensäuren mit dem Cholesterin ist schon lango vermutet, aber erst durch die grundlegenden Untersuchungen von Wieland¹ und Windaus² und Borsche³ durch umfangreiche analytische Aufspaltung des Molekuls ergründet worden. Wieland⁴ und Windaus⁵ konnten zeigen, daß sich das Cholesterin vom Stammkohlenwasserstoff Cholestan (Formel s S 497) und die Gallensäuren von dem isomeren Stammkohlenwasserstoff Pseudocholestan oder Koprostan ableiten. Erfolgt in dem Pseudocholestan (Koprostan) eine Aboxydation einer Isopropylgruppe in der Seitenkette, so entsteht die Cholansäure, welche die Muttersubstanz der drei in der Galle vorkommenden Gallensäuren der Lithocholsäure (Monooxycholansäure) der Desoxycholsäure (C₂₆H₄₆O₄) ist. Es ist hier nicht (

von Wieland in denen der Gallensäuren ausgeführt wurde und die zu unseren heutigen Kenntnissen der molekularen Zusammensetzung der Gallensäuren führten näher einzugehen. Hier sei nur das wichtige Resultat dieser Arbeiten, die Strukturgleichheit der Sterine und Gallensäuren in den nachstehenden Formulierungen festgehalten wo bei zu bemerken ist daß der Strukturunterschied der Gallensäuren vom Cholesterin lediglich in einer Isomerie an einem H Atom bei C (5) resp C (1) besteht. Übernehmen wir das von Windaus gegebene Gerüst des Cholesterins für das Gerüst der Gallensäuren so müssen wir die drei für den Stoffwechsel wichtigsten Gallensäuren folgendermaßen formulieren.



Desoxycholsäure C₂₆H₄₆O₄ isomer mit der Anthro- (= Cheno-)desoxycholsäure



H. Fischer⁷ aus Rindergalle und von Wieland¹⁸ auch aus Menschengalle erhalten worden. Sowohl die Cholsäure als auch die Desoxycholsäure findet sich in der Galle gepaart mit Glykokoll als Glykocholsäure und mit Taurin gepaart als Taurocholsäure. Über die Entstehung des Taurins aus Cystin (s. S. 113). Die Bindung der und Carboxylgruppe wie wir sie bei saure und die T Galle während in der Hundegalle hauptsächlich Taurocholsäure vorkommt.

Nachdem durch die strukturellen Beziehungen der Gallensäuren und der Sterine die Verwandtschaft beider Substanzen durch Windaus⁸ und Wieland⁴ nachgewiesen war, mußte die Frage entschieden werden, ob die Gallensäuren ein Abbauprodukt des Cholesterins im tierischen Stoffwechsel seien. Besteht ein Zusammenhang zwischen Cholesterin und Gallensäurestoffwechsel?

hin festzustellen ob die Gallensäurebildung durch parenterale Zufuhr von Cholesterin und seinen Derivaten zu beeinflussen ist, d. h. ob überhaupt die Möglichkeit vorliegt daß Cholesterin in Gallensäuren übergeht. Es zeigte sich nun daß alle Sterine, die strukturiomer mit dem Cholesterin sind, die Gallensäurebildung nicht beeinflussen, daß aber die Sterine, die mit den Gallensäuren strukturiomer sind, wie das Allocholesterin und Koprosterin eine Vermehrung der Gallensäureausscheidung zur Folge haben. Durch diese Versuche ist die Bedeutung der sterischen Konfiguration eines chemischen Individuums auch für die biologischen Vorgänge bei den Sterinen nachgewiesen. Wenngleich in diesen Versuchen gezeigt werden konnte daß tatsächlich Allocholesterin und Koprosterin in die Gallensäuren überzugehen vermögen, ist damit noch nicht der Beweis erbracht, daß Allocholesterin und Koprosterin als Vorstufen für die Gallensäuren im intermediären Stoffwechsel in Frage kommen. Wir kennen im intermediären Stoffwechsel bis heute nur das Cholesterin und seine Ester eventuell die Lifschutzschen Oxycholestereine (s. S. 501), die sich auch vom Cholesterin ableiten. Wir wissen aber noch nicht, ob Allocholesterin und Koprosterin in den Säften vorkommen und als Muttersubstanz der Gallensäurebildung in Frage kommen können. Nach diesen Untersuchungen kann man vorerst nur sagen, daß der tierische Organismus imstande ist, die Gallensäuren synthetisch zu bilden und daß ein Übergang von Cholesterin in Gallensäuren nur bei den Isomeren des Cholesterins dem Allocholesterin und Koprosterin, nachgewiesen ist.

Funktion der Gallensäuren

Die Funktion der Gallensäuren im Stoffwechsel ist bereits bei der Fettverdauung besprochen worden. Die Gallensäuren ermöglichen im Darm die Emulgierung des Fettes und vermögen durch diese Fähigkeit auch andere unlösliche Stoffe löslich zu machen (Choleinsäureprinzip Wielands).

Inwieweit Gallensäuren durch Darmbakterienwirkung in den unteren Darm abgeschnitten abgebaut werden, ist nicht sichergestellt. Rosenthal⁹ und seine Mitarbeiter halten nach ihren Untersuchungen einen solchen Abbau für wahrscheinlich.

Außer dieser Funktion der gallensauren Salze im Darm ist uns aus der Pathologie noch eine besondere Wirkung der gallensauren Salze auf die Herztätigkeit bekannt. Erfolgt bei Abflußbehinderung der Galle ein Übertritt von Galle in die I

An Tierversuch

auch Herma

Es konnte ge

eine sehr star

Inwieweit die

Wirkung der

beim Gesunden eine Bedeutung hat ist noch vollständig unentschieden. Es ist noch zu klären, daß

die den Gallensäuren sehr nahe stehen und die eine sehr starke Wirkung ausüben. Das von Heinrich Wieland¹² untersuchte Bufotalin, das Krotengift, ist eine dieser Substanzen.

Bei vollständiger Insuffizienz der Leber und bei vollständiger Abflußbehinderung der Galle kommt es zu schweren Vergiftungserscheinungen des Körpers mit schweren Bewußtseinsstörungen. Es ist zweifelhaft, ob der Über

Krankheitserscheinungen
die durch
Anhäufung von
Gallensäuren im
Blut hervor
gerufen werden

tritt von Gallensäuren in das Blut, wie dies von manchen Autoren angenommen wird, als Ursache für die Bewußtseinsstörungen anzusehen ist. Die Einflüsse auf das Sensorium bei cholamischen Zuständen dürften nicht durch die Gallensäuren verursacht sein. Rosenthal¹³ und seine Mitarbeiter haben in ausfüh-

rung durch Schädigung des Lebergewebes zustande gekommen ist, ist eine Vermehrung der Gallensäuren im Blute nicht nachzuweisen. In gleichem Sinne sprechen auch die von Enderlen, Thannhauser und Jenke¹⁴ ausgeführten Cholesterinbestimmungen im Blute entleberter Hunde.

Kommt es zu Rupturen der Gallenwege und zum Abfluß von Galle in die freie Bauchhöhle, so entsteht ein Zustand, der unter schweren, peritonealen Reizerscheinungen rasch zum Tode führt. Diese reaktiven Galleperitonitiden oder wie Clairmont und Haberer¹⁵ sie nennen, perforationslose Galleperitonitiden sind mit der Bezeichnung Cholaskos identisch. Rosenthal, Wislicki und Melchior¹⁶ haben in einer interessanten Studie zu zeigen versucht, daß das Problem des Cholaskos, d. h. der aseptischen, cholamischen Peritonitis nach Gallenruptur durch eine Gallensäureintoxikation zustande kommt. Die Autoren zeigten, daß die Gallensäurekonzentration im Blut und in den Organen nach experimenteller Galleperitonitis mit der Gallensäurekonzentration im Harn übereinstimmt. Rosenthal¹⁷ hat in einer weiteren Studie, die er in Gemeinschaft mit seinen Mitarbeitern durchführte, gezeigt, daß das Problem des Cholaskos nicht nur durch eine schwere Autointoxikation, eine Folge des gestörten Eiweißstoff-

wechsels zustande kommt, sondern daß die Gallensäurekonzentrationen im Blute auch bei pathologischen Verhältnissen nicht groß genug, um mit dieser einwandfreien Methode ermittelt werden zu können. Zweifellos wird in der Pathologie des Gallensäurestoffwechsels die Ausbildung der Methodik noch wesentlich neue Gesichtspunkte über die normale und gestörte Funktion dieser Körperklasse bringen.

Literaturverzeichnis.

- (1) Wieland, H., u. Fr. J. Weil. H. S. Z. 80, 287 (1912). — Wieland, H., u. E. Boersch. Ebenda 109, 190 (1913).

land u. Weil H S Z 80, 287, 296 (1912) — (5) Windaus u. Neukirchen Chem Ber 52, 1915 (1919) — (6) Wieland u. Vocke H S Z 177, 68 (1923) — (7) Fischer, H

Ebenda 86, 79, 92 (1920) — (12) Wieland, H, u. R. Alles Ber 53, 1780 (1922) —

X Stoffwechsel des Blut- und Gallenfarbstoffs

A Chemie und Physiologie des Blut und Gallenfarbstoffs

Den Farbstoffanteil des Hämoglobins heißt man nach Kuster die *prothetische Gruppe*. Der farbgebende Anteil des Hämoglobins baut sich ^{prothetische Gruppe des Hämoglobins} aus vier substituierten heterocyclischen Ringen auf deren Grundkörper das Pyrrol ist

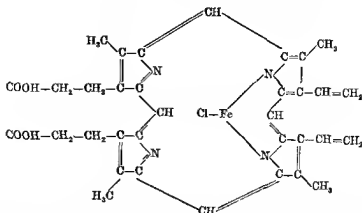


Ham
Eisen
Blutfarbstoff nicht praformiert sondern tritt bei der präparativen Darstellung des Hamins unter Salzbildung an das Eisen. Das Eisen hinwiederum hängt am Stickstoff der im Hamin vorgebildeten vier Pyrrolringe. Die vier Sauerstoffatome im Haminmolekül entsprechen zwei Carboxylgruppen $(-\text{COOH})_2$ welche mit Alkohol verestert werden können $(-\text{CO} \cdot \text{OC}_2\text{H}_5)_2$. Das Hamin ist ein ungesättigter Körper und zwar kann es an vier Stellen des Moleküls von denen je zwei gleichwertig zu sein scheinen je zwei Atome Wasserstoff addieren. Mit der Reduktion des einen ungesättigten Gruppenpaares ändern sich die Eigenschaften nicht wesentlich es dürfte sich um die Reduktion von Vinylgruppen $(-\text{CH}=\text{CH}-)_2$ in der Seitenkette handeln welche durch die Wasserstoff

Mesohämín

Hämo-
chromogen

Fischer⁴ haben Haminformeln aufgestellt. Es sei hier die Formel von Kuster wiedergegeben die am meisten den weiter unten zu besprechenden experimentell erhaltenen Abbauprodukten entspricht. Die Kustersche Konstitutionsformel ist heute auch von H. Fischer angenommen und experimentell begründet worden.



Hamatin

Als Hamatin $C_{34}H_{36}N_4O_4FeOH$ bezeichnet man einen Körper, bei dem das Cl des Hamins wahrscheinlich durch OH ersetzt ist. Bei der Einwirkung von

eine reversible Umlagerung von Haminester in Hamatinester

Porphyrine

Aus dem Hamin entstehen die Porphyrine durch Einwirkung von Brom- oder Jodwasserstoffsäure, wodurch gleichzeitig die Abspaltung des Eisens und eine Reduktion herbeigeführt wird. Die Porphyrine sind eisenfrei. Sie haben

zum Vorschein kommt. Die Porphyrine verhalten sich aber nicht, wie man
lerner nur wie zweisaurige Basen. Aus
thyrinmolekül zwei Pyrrole am Stück.

Bindung des Eisens im Hamin wird
von Kuster, in Übereinstimmung mit Willstätter, als Substitution zweier
Pyrrolumgruppen durch die Gruppe $=Fe-Cl$ aufgeführt. Im Widerspruch
hierzu steht der experimentelle Befund, daß die Einführung des Eisens in das
Porphyrin am besten mit Ferrosalzen gelingt. Neuerdings hat F. Haurowitz
hervorgehoben, daß die Einführung von Ferri-Eisen nur bei Gegenwart von
reduzierenden Stoffen möglich ist. Er schließt daraus, daß das Eisen nicht in
drei-, sondern in zweiwertigem Zustande im Hamin enthalten ist. Die bisherige
Formulierung des komplexgebundenen Eisens erklärt den starken Unterschied
im chemischen Verhalten zwischen Haminen und Porphyrinen schwer. Die
Porphyrine sind in der Tier- und Pflanzenwelt sehr verbreitet. Unter patholo-
gischen Umständen werden sie auch beim Menschen ausgeschieden. In der Tier-
welt findet sich eine Anhäufung von Porphyrinen bei den Nagetieren in der
Harderschen Drüse. Königsdorffer* hat Porphyrine in jugendlichen Blut-
körperchen und in Embryonen des vierten Monats nachgewiesen.

In den Porphyrinen sind die im Haminmolekül präformierten zwei Carboxyl-
gruppen noch erhalten. Aus diesem Grunde haben die Porphyrine neben den

Bindung des
Eisens im Mole-
kül

basischen Eigenschaften (Komplexsalzbildung) auch saure Eigenschaften (Esterbildung)

Das dem Hamin ($C_{34}H_{30}O_4N_4FeCl$) entsprechende Porphyrin $C_{34}H_{32}O_4N_4$ war bis vor kurzem nicht bekannt, bis Kammerer⁹ unter dem Einfluß eines bestimmten Bakterien synergismus Porphyrinbildung aus Blutfarbstoff bewirken konnte. Das hierbei entstehende Porphyrin, welches H. Fischer „Kammerers Porphyrin“ nennt, hat nach den Untersuchungen H. Fischers¹⁰ die Zusammensetzung $C_{34}H_{32}O_4N_4$. Das gleiche Porphyrin erhielt H. Fischer und Schneller¹¹ bei der Fleischfaulnis. Nachdem es H. Fischer¹² gelungen war, dieses Porphyrin zu kristallisieren und zu analysieren, zeigte sich, daß Kammerers Porphyrin identisch war mit einem Produkt, das zuerst Laidlaw¹³ durch Eingießen von Blut in konzentrierte Salzsäure erhalten hatte, und das auch nach H. Fischer¹⁴ durch Einwirkung von Ameisensäure und Eisen auf Hamin entsteht. Dieses Protoporphyrin genannte Porphyrin ist ferner identisch mit einem Porphyrin, Protoporphyrin

Kammerers
Porphyrin

porphyrin identisch ist

Dem reduzierten Hamin, dem Mesohamin, $C_{34}H_{34}O_4N_4FeCl$ (H. Fischer¹⁶, Mesoporphyrin Willstätter⁴), entspricht ein Porphyrin, das zuerst von Nencki und Zaleski¹⁷ beschrieben wurde, das Mesoporphyrin $C_{34}H_{34}O_4N_4$. Im Mesoporphyrin sind, wie im Mesohamin, durch Wasserstoffanlagerung die zwei Vinylgruppen der Seitenketten zu Äthylgruppen abgesättigt. Tritt nun anstatt der Wasserstoffatome der Wasserrest $OH-H$ an das ungesättigte Gruppenpaar der Seitenketten des Hamins, so entsteht das Hamatoporphyrin $C_{34}H_{34}O_4N_4(OH)_2$ (Nencki¹⁸). Das Mesoporphyrin und das Hamatoporphyrin haben, wie oben bereits erwähnt, noch die im Hamin praformierten zwei Carboxylgruppen, die veresterbar sind. Spaltet man durch Erhitzen mit Natronlauge die Carboxylgruppen aus dem

Hämatoporphyrin

freie Grundsubstanz der

19) Von großer Wichtigkeit aus den Porphyrinen der Befund den gleichartigen nachzuweisen vermochte

Ätioporphyrin

Von den künstlich erzeugten Porphyrinen ist noch ein Porphyrin bemerkenswert, das aus Blut bei schwach alkalischer Reaktion durch monatelange Faulnis entsteht. H. Fischer²¹ hat diesem Porphyrin den Namen Deuteroporphyrin, $C_{30}H_{30}N_4O_4$ gegeben. Aus den analytischen Feststellungen H. Fischers geht hervor, daß im Deuteroporphyrin die beiden ungesättigten Seitenketten des Hamins durch die Faulnis abgebaut worden sind, so daß das Deuteroporphyrin nurmehr zwei freie Methylengruppen besitzt.

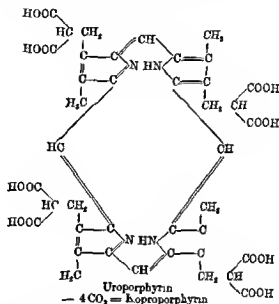
Deutero
porphyrin

Als sog. natürliche Porphyrine bezeichnet man das Koproporphyrin und das Uroporphyrin. Beide Porphyrine wurden durch Hans Fischer²² aufgeklärt, der zeigen konnte, daß bei einem Patienten mit sog. Hamatoporphyrinurie nicht Hamatoporphyrin, sondern Uro- und Koproporphyrin ausgeschieden werden. Auf die Eigentümlichkeiten der Hamatoporphyrinurie, die man nach H. Fischer, da bei diesen Patienten kein Hamatoporphyrin ausgeschieden wird, besser „Porphyrin“ nennt, wird später noch näher einzugehen sein (s. S. 535).

Koproporphyrin,
Uroporphyrin

Das Uroporphyrin wurde zuerst von Baumstark²³ und auch von Nebelthau²⁴ in amorphem Zustande isoliert und analysiert. Hammarsten²⁵ hat es in kristallisiertem Zustande in minimalen Mengen in Hunden gehabt. Normaler

weise ist es im Harn nur in ganz kleinen Mengen vorhanden. Nach Sulfonalvergiftung und bei der bisher als Hämatoporphyrinurie bezeichneten Porphyrurie ist es in großen Mengen vorhanden. Während das Hämatoporphyrin das irrtümlicherweise der bei der Porphyrinurie ausgeschiedene Körper sein sollte, nur sechs Sauerstoffatome im Molekül besitzt, weist das Uroporphyrin nach den Analysen von H. Fischer 16 Sauerstoffatome auf. Nach den Untersuchungen von H. Fischer²⁸ hat das Uroporphyrin die Formel $C_{40}H_{36}N_4O_{16}$. Die 16 Sauerstoffatome verteilen sich auf die acht Carboxylgruppen, die im Uroporphyrin enthalten sind. Die Konstitutionsformel des Uroporphyrins konnte von H. Fischer²⁸ durch Synthese erhartet werden.



Das Bemerkenswerte des Uroporphyrins sind die acht Carboxylgruppen in den Seitenketten der Pyrrolringe. Durch die mehrfache Carboxylierung des Porphyrins in den Seitenketten wird dieser Körper harnfähig, d. h. er kann als wasserlösliches Salz ausgeschieden werden. Mit der H. Fischerschen Methode konnten Ellinger und Rieser, Abderhalden²⁹, W. Löffler³⁰, Garrod, W. H. Veil und H. Weiß³⁰ Uroporphyrin aus Harnen von Porphyrinuriekranken isolieren. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß das Uroporphyrin auch in der Tierwelt vorkommt. In den Schwungfedern der in Afrika vorkommenden Turacasarten (Helmvögel) hat Church³¹ einen kupferhaltigen Farbstoff, das Turacin, kristallisiert und analysiert. H. Fischer und Hilger³² konnten die Identität des Turacins mit dem Kupfersalz des Uroporphyrins nachweisen.

Im Harn der Porphyrinuriekranken findet sich ein zweites Porphyrin, das

„Koporphyrin“ wird. Aus diesem Grunde

heißt dieses Porphyrin gibt schon

an H. Fischer hat es die

teht in nahen Beziehungen

„Koporphyrin“ werden und

„Koporphyrin“ nur

Bedingungen

Zusammensetzung $C_{36}H_{32}N_4O_8$ das heißt

im Harn von H. Fischer zeigte, daß beim

„Koporphyrin“ H. Fischer zeigte, daß beim

„Koporphyrin“ werden und

„Koporphyrin“ nur

kommt Koproporphyrin im Harn und Kot von Vegetariern vor. Spektralanalytisch wurde Koproporphyrin in der Kuhmilch nachgewiesen. Besonders bemerkenswert ist, daß es H. Fischer²² und seinen Mitarbeitern gelungen ist, Koproporphyrin aus Hefe zu isolieren und zu analysieren. Unter besonderen Bedingungen treten in der Hefe große Mengen von Koproporphyrin auf. Es ist damit der Nachweis erbracht, daß auch ein so niedrig organisiertes Lebewesen den Porphyrinkern synthetisch aufbauen kann. In späteren Untersuchungen fanden H. Fischer und Hilmer²⁴ auch das primäre Auftreten von Haman in Hefereinkulturen. Es lag die Annahme nahe, daß Koproporphyrin aus dem Haman der Hefe hervorgeht. Die gleiche Annahme ist auch bei der Porphyrinurie des Menschen gemacht worden. Bis jetzt hat sich aber kein Beweis hierfür erbringen lassen. H. Fischer glaubt im Gegenteil, daß alle Beobachtungen dahin sprechen, daß Koproporphyrin primär synthetisiert wird. Die ursprüngliche Annahme H. Fischers²², daß Kopro- und Uroporphyrin beim Menschen durch Abbau des Muskelfarbstoffes entstanden, eine Vermutung, die meines Erachtens sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich hat, hat sich leider bis jetzt nicht experimentell erweisen lassen, so daß Fischer auch beim Menschen eine synthetische

fand H. Fischer²⁵ noch ein Porphyrin mit fünf Carboxylgruppen im Harn des gleichen Porphyriepatienten. H. Fischer glaubt, daß bei Untersuchung weiterer Porphyriuriefälle sich noch mehr Porphyrine identifizieren lassen, die zwischen Uro- und Koproporphyrin stehen und sich hinsichtlich der Zahl der

Hämian	$C_{24}H_{20}N_4O_4FeCl$
Protoporphyrin	} $C_{24}H_{20}N_4O_4$
Ooporphyrin	
Hammerers Porphyrin	
Hamatoporphyrin	
Mesoporphyrin	$C_{24}H_{20}N_4O_4$
Porphyrinogen	$C_{24}H_{20}N_4O_4$
Atioporphyrin	$C_{24}H_{20}N_4$
Uroporphyrin	$C_{24}H_{20}N_4 + 8CO_2$
Koproporphyrin	$C_{24}H_{20}N_4 + 4CO_2$
Mesoporphyrin	$C_{24}H_{20}N_4 + 2CO_2$
Deuteroporphyrin	$C_{24}H_{20}N_4O_4$

Die dem Hamochromogen entsprechende eisenfreie Leuko-
 $C_{24}H_{20}N_4O_4$ ist von H. Fischer

In diesem Körper sind sowohl die Vinylgruppen der Seitenketten als auch das ungesättigte farbgebende Gruppenpaar durch Wasserstoffanlagerung abgesättigt. Das Porphyrinogen hat nicht mehr die Fähigkeit, Eisen komplex zu binden.

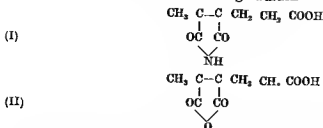
Zur Klärung des konstitutionellen Aufbaues des Hamans und der Porphyrine wurden drei chemische Methoden angewandt: die Oxydation, die Reduktion und die Einwirkung von Alkoholen.

Auf dem Wege der Oxydation kommt man vom Haman ausgehend aus schließlich zu sauren Derivaten, die von Küster²⁶ in grundlegenden Arbeiten

Porphyrinogen

Chemische
Spaltung des
Hämians

als Imid (I) und Anhydrid (II) von substituierten Maleinsäuren erkannt und mit dem Namen Hamatinsäuren belegt wurden



Das Andydrd entsteht durch starke Oxydation des Imids unter NH_3 Abspaltung. Oxydiert man Mesoporphyrin so erhält man neben den Hamatinsäuren die der Hamatinsäure entsprechende Base, das Methylathylmaleinimid



Reduktion

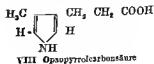
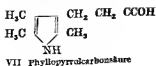
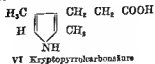
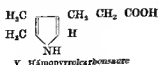
Durch Reduktion des Haminmolekuls erhält man basische und saure Spaltstücke. Es entsteht ein Gemisch von Pyrrolbasen, das ursprünglich als einheitliches Hamopyrrol angesehen wurde (Nencki³⁹, Piloty⁴⁰) aber durch die Arbeiten von R. Willstätter, H. Fischer und O. Piloty als ein Gemisch verschiedener Pyrrolbasen aufgeklärt werden konnte. Im Hamopyrrol sind vier Pyrrole nachgewiesen, das Hamopyrrol (I), das Kryptopyrrol (II), das Phyllopyrrol (III) und das Opsopyrrol (IV).

Reduktive Spaltprodukte des Hamins Hamopyrrolbasen



Neben diesem Basengemisch entsteht bei der Reduktion eine Säurefraktion, in welcher die dem Hamopyrrol, Kryptopyrrol, Phyllopyrrol und Opsopyrrol entsprechenden Carbonsäuren aufgefunden wurden.

Hamopyrrolsäuren



Unterwirft man diese bei der Reduktion des Hammmolekuls entstehenden Spaltstücke der Oxydation so entsteht Hamatinsäure und Methyläthylmaleimmid

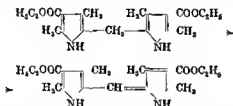
Durch diesen experimentellen Befund sind die auf den ersten Blick als verschieden imponierenden Reaktionsprodukte der oxydativen und reduktiven Spaltung des Hammmolekuls (Maleinsäureimmid einerseits Pyrrole andererseits) in leicht verständliche chemische Beziehung gebracht

Aus diesen analytischen Befunden und aus der quantitativen Berechnung

geht die Meinung noch auseinander Wir haben auf S 516 die Formel von Kuster angegeben da diese Formulierung am meisten den experimentellen Tatsachen gerecht wird Einen eindeutigen Aufschluß konnte hier nur die rückläufige Synthese bringen ein Weg der von H Fischer beschritten wurde und welcher bereits zur Synthese der Porphyrine

Synthesen der
Porphyrine

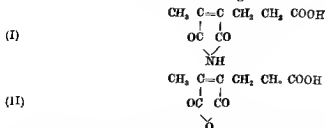
die (Colocynth¹), erhalten wurden stützt Nachdem es nicht gelungen war folgendes Di pyrrol methan mit Eisenchlorid entsprechend folgender Formel zum Di pyrrol methen zu oxydieren



wurden von Fischer und Eismayer⁴⁵ durch Einwirkung von Formaldehyd bzw Glyoxal auf trisubstituierte Pyrrole ebenfalls synthetische Methene der Pyrrolcarbonsäuren erhalten Eine wichtige Etappe in der Synthese der Porphyrine war die Beobachtung von H Fischer daß bei Einwirkung von Brom auf trisubstituierte Pyrrole bromierte Farbstoffe entstehen H Fischer und Scheyer⁴⁶ konnten dann zeigen daß die entstehenden Farbstoffe bromsubstituierte Di pyrrol methene sind Besonders reaktionsfähig erwiesen sich tetra substituierte Pyrrole wenn ein α Substituent eine Carboxygruppe war Die Di pyrrol methen Farbstoffe geben mit Metallen Komplexsalze die aber in ihren charakteristischen spektroskopischen Erscheinungen nicht an die Porphyrine erinnern Ein besonders interessantes Methen dieser Reihe ist der von H Fischer und Scheyer⁴⁷ beschriebene Körper welcher vier Pyrrolkerne linear miteinander verbunden enthält H Fischer gibt an daß dieser Körper in seinen Eigenschaften Farbe Löslichkeit außerordentlich an den Gallenfarbstoff erinnert

¹ Atom von Car als das P auch noch vier
scher und

als Imid (I) und Anhydrid (II) von substituierten Maleinsäuren erkannt und mit dem Namen Hamatinsäuren belegt wurden



Das Anhydrid entsteht durch starke Oxydation des Imids unter NH_3 Abspaltung. Oxydiert man Mesoporphyrin so erhält man neben den Hamatinsäuren die der Hamatinsäure entsprechende Base, das Methyläthylmaleinimid



Reduktion

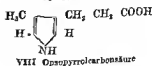
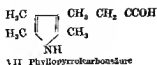
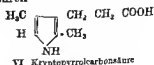
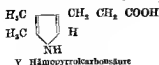
Durch Reduktion des Haminmolekuls erhält man basische und saure Spaltstücke. Es entsteht ein Gemisch von Pyrrolbasen, das ursprünglich als einheitliches Hamopyrrol angesehen wurde (Nencki³⁹, Piloty⁴⁰) aber durch die Arbeiten von R. Willstätter, H. Fischer und O. Piloty als ein Gemisch verschiedener Pyrrolbasen aufgeklärt werden konnte. Im Hamopyrrol sind vier Pyrrole nachgewiesen, das Hamopyrrol (I), das Kryptopyrrol (II), das Phyllopyrrol (III) und das Opsopyrrol (IV).

Reduktive Spaltprodukte des Hamins Hamopyrrolbasen



Neben diesem Basengemisch entsteht bei der Reduktion eine Saurefraktion, in welcher die dem Hamopyrrol, Kryptopyrrol, Phyllopyrrol und Opsopyrrol entsprechenden Carbonsäuren aufgefunden wurden.

Hamopyrrolsäuren



Unterwirft man diese bei der Reduktion des Häminmoleküls entstehenden Spaltstücke der Oxydation, so entsteht Hamatinsäure und Methyläthylmaleimind

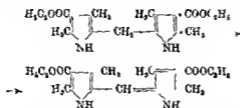
Durch diesen experimentellen Befund sind die auf den ersten Blick als verschieden unponerenden Reaktionsprodukte der oxydativen und reduktiven Spaltung des Haminmoleküls (Maleinsäureimid einerseits, Pyrrole andererseits) in leicht verständliche chemische Beziehung gebracht

der
daß

Art, wie diese vier Pyrrolringe im Farbstoffmolekül miteinander verkettet sind, geht die Meinung noch auseinander. Wir haben auf S 516 die Formel von Küster angegeben, da diese Formulierung am meisten den experimentellen Tatsachen gerecht wird. Einen eindeutigen Aufschluß konnte hiernur die rückläufige Synthese bringen, ein Weg, der von H. Fischer beschrieben wurde, und welcher bereits zur Synthese der Porphyrine und des Hämins geführt hat.

Der synthetische Weg, den H. Fischer⁴³ ging, war folgender. Zuerst wurden die Di-pyrrolyl-methane, welche durch Einwirkung von Formaldehyd auf Pyrrole (Colaccini⁴²) erhalten wurden, studiert. Nachdem es Piloty⁴⁴ gelungen war, folgendes Di-pyrrolyl-methan mit Eisenchlorid entsprechend folgender Formel zum Di-pyrrolyl-methen zu oxydieren,

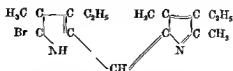
Synthese der
Porphyrine



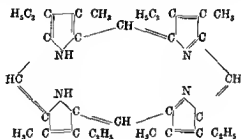
wurden von Fischer und Eismayer⁴⁵ durch Einwirkung von Formaldehyd bzw. Glyoxal auf trisubstituierte Pyrrole ebenfalls synthetische Methene der Pyrrolocarbonsäuren erhalten. Eine wichtige Etappe in der Synthese der Porphyrine war die Beobachtung von H. Fischer, daß bei Einwirkung von Brom auf trisubstituierte Pyrrole bromierte Farbstoffe entstehen. H. Fischer und Scheyer⁴⁶ konnten dann zeigen, daß die entstehenden Farbstoffe bromsubstituierte Di-pyrrolyl-methene sind. Besonders reaktionsfähig erwiesen sich tetra-substituierte Pyrrole, wenn ein α -Substituent eine Carboxygruppe war. Die

und Scheyer⁴⁷ beschriebene Körper, welcher vier Pyrrolkerne linear miteinander verbunden enthält. H. Fischer gibt an, daß dieser Körper in seinen Eigenschaften, Farbe, Löslichkeit außerordentlich an den Gallenfarbstoff erinnert.

Die durch die Einwirkung von Aldehyd auf substituierte Pyrrole gewonnenen Tetra pyrrol athylene und Tetra pyrrol athane zeigten wie schon gesagt in keiner Weise die Eigenschaften der Porphyrine und ließen das charakteristische Porphyrinspektrum vermissen. Erst der weitere Ausbau der Bromreaktion auf Pyrrole verhalf H Fischer^{48 49} zum endgültigen Erfolg zur Synthese des Atioporphyryns. H Fischer und Klarer⁵⁰ ließen auf Kryptopyrrol Brom einwirken und erhielten einen zweiten Körper. Versetzt man dieses gebromte Äthen mit konzentrierter Schwefelsäure so entsteht eine Substanz die das Porphyrin



spektrum gibt. Damit war die Synthese des Atioporphyryns, das der Grundkörper des Blut und Blattfarbstoff Porphyrins ist, von H Fischer vollzogen.



Atioporphyria

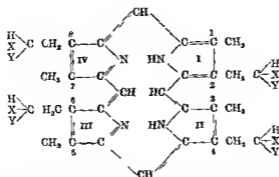
Eine zweite wichtige Synthese beruht auf dem trockenen Erhitzen oder Kochen mit Ameisensäure der Pyrrolmethan dicarbonsäuren, die H Fischer und seine Mitarbeiter zur Synthese des Iso atioporphyryns⁵¹ und des Iso koproporphyrins⁵² geführt hat.

Eine dritte Synthese führte H Fischer mit Sturm⁵³ aus, indem er auf β Methyl β äthyl pyrrol (Opsopyrrol) Ameisensäure bei Gegenwart von Wasserstoff Donatoren einwirken ließ und zum Atioporphyryn gelangte.

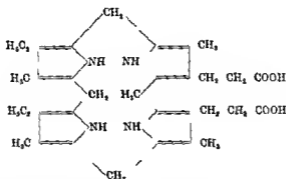
Durch diese drei wichtigen Arten der Porphyrinsynthese ist es H Fischer

in der Lage gelang
opor
schen
diese
Weise Hamatoporphyryn. Durch Abspaltung von zwei des am u r im Hochvakuum und Überführung in seinen Ester gelang die Krystallisation des Protoporphyrinesters und des Deuteroporphyryns. Das Deuteroporphyryn kann nach früheren Angaben von H Fischer in Hamin übergeführt werden.

H Fischer⁵⁴ schlägt für das Grundsystem, von dem sich alle Porphyrine ableiten, den Namen Porphin vor, numeriert die Pyrrolkerne mit I, II, III und IV, wie aus folgender Formel zu entnehmen ist, und zählt die β Substituenten fortlaufend von Pyrrolkern I ab. Atioporphyryn ist dann ein 1, 3, 5, 7 Tetramethyl 2, 4, 6, 8 tetraäthyl porphin.



Wenn in dieser Formel X und Y durch Wasserstoff ersetzt sind, haben wir **Atioporphyryn**. Bedeutet X eine Carboxylgruppe und Y Wasserstoff, so sehen wir **Koproporphyryn** vor uns. Sind endlich X und Y durch Carboxyl ersetzt, so



Die Reihenfolge der Seitenketten ist hier natürlich noch unbewiesen, es steht lediglich fest, daß vier Methylgruppen sich auf vier Pyrrolkerne verteilen.

entstehen. Auf S. 85 wurde bereits darauf hingewiesen, daß auch aus Eiweißbausteinen die Gelegenheit der Pyrrolringschließung gegeben ist. Die im Eiweiß endogenen Pyrrole sprechen eindeutig in dieser Richtung. Letzten Endes müssen wir aber zugeben, daß wir heute über diese wichtigste Grundfrage, aus welchen Vorstufen der Organismus seine Pyrrole für den Blutfarbstoff aufbaut, nicht beantworten können. Sicher ist nur die Tatsache, daß er Pyrrole synthetisieren kann und nicht auf die Zufuhr der im Chlorophyll enthaltenen Pyrrole angewiesen ist.

Gallenfarbstoff

Betrachten wir nun den Gallenfarbstoff, das Bilirubin, so sehen wir bereits aus der Bruttoformel $C_{33}H_{36}O_6N_4$, daß dieser Körper nach der Formel sehr nahe Beziehungen zu den eisenfreien Porphyrinen, und zwar zum Mesoporphyrin $C_{33}H_{36}O_4N_4$ und Hamatoporphyrin $C_{33}H_{36}O_6N_4$ haben mußte. Ich glaube, jeder Forscher, der einmal auf diesem Gebiete experimentell gearbeitet hat, wurde

Bei Erfolg blieb bisher einem derart von Hamatoporphyrin

nellen Beziehungen

so einfach zu sein,

schied trennt den

gibt mit Eisen keine Komplexsalze. Die Imidstickstoffe der im Gallenfarbstoff vorgebildeten Pyrrolmoleküle reagieren anders als wie bei den Porphyrinen. Eine Reihe von qualitativen Reaktionen, von denen die Fähigkeit mit Diazonium

mus ist (S. 526). Durch Reduktion des Bilirubins kommt man zu einer wasserstoffreicheren Verbindung $C_{33}H_{40}O_6N_4$, dem Mesobilirubin (H. Fischer³²). Das Mesobilirubin steht im gleichen Verhältnis zum Bilirubin, wie das Mesobamin zum Hamin. In beiden Fällen sind die ungesättigten Gruppenpaare in den Seitenketten abgesättigt. Die im Hamin vorgebildeten Vinylgruppen in der Seitenkette sind also auch im Bilirubin vorhanden. Das Mesobilirubin ist in der Farbe und auch in den anderen Eigenschaften dem Bilirubin sehr ähnlich. In gleicher Weise, wie man vom Mesoporphyrin durch weitere Reduktion zum farblosen Porphyrinogen kommt, gelingt es, auch das Mesobilirubin in seine Leukoverbindung, das Mesobilirubinogen (Hemibilirubin) umzuwandeln (H. Fischer³⁴). Das Mesobilirubinogen ist, wie H. Fischer³⁶ zeigen konnte, mit dem Urobilinogen identisch. Auf diese Beziehung soll später noch eingegangen werden.

Aus diesen Ergebnissen bei der Reduktion des Bilirubins ist ersichtlich, daß im Gallenfarbstoff die gleichen ungesättigten Gruppenpaare vorhanden sein

bilirubinogens nachgewiesen (H. Fischer)

Wie verhält sich nun das Bilirubinmolekül bei einer tiefgreifenden oxydativen und reduktiven Aufspaltung? Durch Oxydation des Bilirubins mit Chromsäure entsteht Hamatinsäure (Kuster³⁶). Spaltet man in gleicher Weise das Mesobilirubin, so entsteht Hamatinsäure und Methyläthylmaleiminid. Dieser Befund steht in vollständiger Analogie zu dem Verhalten des Hamins einerseits und des Mesohamins bzw. Mesoporphyrins andererseits bei der oxydativen Aufspaltung (H. Fischer).

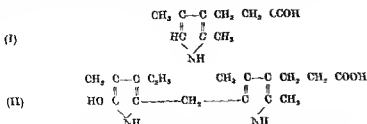
Die reduktive Aufspaltung des Bilirubinmoleküls hingegen verläuft prinzipiell verschieden von der reduktiven Aufspaltung des Blutfarbstoffes. Während wir beim Blutfarbstoff bei der Reduktion ein Gemisch von vier verschiedenen Pyrrolbasen und den entsprechenden Carbonsäuren entstehen sehen, treten bei der gleichen Reaktion beim Bilirubin überhaupt keine Pyrrolbasen auf, sondern nur zwei Säuren, von denen die eine die Kryptopyrrolcarbonsäure (I) und die

Mesobilirubin

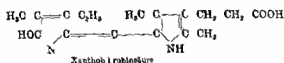
Mesobilirubinogen = Urobilinogen

Chemische Aufspaltung des Bilirubins

andere die aus zwei Pyrrolringen aufgebaute Bilrubinsäure (II) ist (Piloty und Thannhauser⁵⁷, H Fischer und Rose¹⁸)



Durch gelinde Oxydation der Bilrubinsäure mit Permanganat erhielten Piloty und Thannhauser²⁹ die Xanthobilrubinsäure. H. Fischer und Rose³⁰ konnten diese Verbindung durch Einwirkung von Natriumalkoholat auf Bilrubin, Mesobilrubin und Mesobilrubinogen darstellen. Die Xanthobilrubinsäure steht im selben Verhältnis zu ihrer Leukoverbindung der Bilrubinsäure wie das Mesoporphyrin zum Mesoporphyrinogen.



Aus dem Vergleich der Ergebnisse der oxydativen Aufspaltung des Blut- und Gallenfarbstoffmoleküls ersehen wir, daß in beiden Molekülen substituierte Pyrrole und Pyrrolocarbonsäuren vorgebildet sind. Aus der Zusammensetzung

innerhalb der gleichen Größenordnung liegen. Aus dem gleichartigen Verhalten des Hamins und Bilirubins gegenüber milder Reduktion (Bildung von Mesoporphyrin einerseits und Mesobilirubin andererseits) kann man schließen, daß sowohl im Blut als auch im Gallenfarbstoff zwei ungesättigte Vinylgruppen in den Seitenketten vorhanden sind, die in beiden Farbstoffen in gleicher Weise

Wenn wir zusammenfassend die nach unseren bisherigen Kenntnissen gleichartigen chemischen Gruppen im Blut und Gallenfarbstoff hervorheben so finden wir das konstitutionelle Gerüst beider Farbstoffe durch vier Pyrrolringe gebildet an welchen in den Seitenketten zwei ungesättigte Vinylgruppen und zwei Carbonsäuren angeheftet sind. Die Pyrrolringe selbst scheinen in beiden Farbstoffen durch Kohlenstoffbrücken zusammengehalten und zwar dürften

Vergleich h. des
konst. tat. Quellen
Anfanges des
Blut- und
Gallenfarb
stoffes

bei den Kohlenstoffbrücken an zwei Stellen Doppelbindungen vorhanden sein, welche durch Addition von Wasserstoffatomen die Farbstoffe (Mesoporphyrin, Mesobilirubin) in die entsprechenden Leukoverbindungen (Porphyrinogen, Mesobilirubinogen) übergehen lassen

Betrachten wir nun diejenigen Momente, durch welche sich das Bilirubin vom Blutfarbstoff unterscheidet, so müssen wir uns in erster Linie fragen, an welchem Teile des Moleküls des Blutfarbstoffes hat die Oxydation zu Bilirubin eingesetzt. Vom Hamatoporphyrin wissen wir, daß es ebensoviel Sauerstoff enthält wie das Bilirubin, und deshalb sehr oft mit dem Bilirubin in enge Relation gebracht wird. Und doch sind beide Substanzen grundverschieden. Beim Hamatoporphyrin gelingt es leicht, den Sauerstoff auf reduktivem Wege zu entfernen, im Bilirubin halten die in ihm enthaltenen Sauerstoffatome auch den energischsten Reduktionsvorgängen stand. Die Oxydation des Hamins zum Hamatoporphyrinogen erfolgt, wie die wahrscheinliche chemische Konstitution der oben angeführten Bilirubinsäure gezeigt hat. Das Vorhandensein von Hydroxylgruppen an zwei Pyrrolringen des Bilirubingerustes ist wahrscheinlich der wesentliche Unterschied zwischen den bisher bekannten Porphyrinen des Blutfarbstoffes und dem Gallenfarbstoff.

Der
physiologisch-
chemische Me-
chanismus der
Gallenfarb-
stoffbildung

Inwieweit können nun diese Vorstellungen über den physiologischen Mechanismus der Gallenfarbstoffbildung erweitern? Obgleich eine direkte Spaltung des Blutfarbstoffes in die beiden Spaltstücke zu Bilirubin unwahrscheinlich. Nehmen wir also eine direkte oxydative Umwandlung des Blutfarbstoffes in das eisenfreie Bilirubin an, so sehen wir, daß die Oxydation des Blutfarbstoffes im Reagensglas an einer anderen Stelle des Moleküls einsetzt wie die Oxydation im Organismus. Im Reagensglas entsteht Hamatoporphyrin, im Organismus Bilirubin. Im Organismus wird der Umbau scheinbar mit einer Oxydation an den Pyrrolkernen angefangen, vielleicht mit der Aufspaltung einer Methingruppe des cyclischen, aus vier Pyrrolkernen bestehenden Porphyrinkernes, so daß ein geradliniges Tetrapyrrol gebildet wird. Dieser Annahme widerspricht der oben angeführte parallele Entstehungsmechanismus des Porphyrinogens einerseits und des Mesobilirubins andererseits.

standnis der Bilirubinbildung, welches uns gestattet, aus dem Blut- und Gallenfarbstoff physiologische Zwischenprodukte zu gewinnen, die in ihren Eigenschaften ein Bindeglied zwischen beiden Körpern darstellen könnten.

Das eisenhaltige Pigment „Hämoxidin“ wurde ebenfalls als Zwischen-
produkt zwischen Blut- und Gallenfarbstoff betrachtet.

Hämoxidin

Hämoxidin ist kein Blutporphyrin, sondern eine lockere Verbindung von Bilirubin mit eiweißartigen Komplexen. Jedenfalls scheint das Hämoxidin kein Bindeglied zwischen Blut- und Gallenfarbstoff zu sein.

experimentell pathologischen Forschung. Von einer Seite (Naunyn, Minkowski⁶¹) wird die Leber als die alleinige Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes angesehen, von anderer Seite (Virchow⁶², Quincke⁶³, Aschoff⁶⁴, Eppinger⁶⁵) glaubt man die Bildung von Gallenfarbstoff auch außerhalb der Leber auf Grund von experimentellen Befunden annehmen zu müssen. Besonders ist es Aschoff und seine Schüler, welche die Bildung des Gallenfarbstoffes einem „System“ von Zellen zuteilen, die an vielen Stellen des Körpers anzutreffen sind, aber speziell in der Leber, im Endothel der Pfortadercapillaren (Kupffersche Sternzellen), im Reticulum der Milz, der Lymphknoten und des Knochenmarkes vorhanden sind — das reticuloendotheliale System. Die Lehre Naunyns und Minkowskis der hepatischen Gallenfarbstoffbildung fußt auf dem Experiment, daß blutkörperchenzerstörende Gifte (Toxylendiamin, Arsenwasserstoff)

Blutungsherden goldgelbe Krystalle fand, die er Hamatoiden nannte und deren Identität mit Bilirubin von Quincke⁶⁶ und anderen Forschern, trotz des Widerspruchs Stadelers⁶⁷ angenommen wurde. In neuester Zeit hat die Lehre der extrahepatischen Bilirubinbildung durch die Untersuchung von Mc Nee⁶⁸, Hijmans van den Bergh⁶⁹ und Lepehne⁷⁰ neuen Boden gewonnen. Mc Nee⁶⁸ untersuchte 15 Fälle von „Yellow fever“ und fand in 12 Fällen, oben angeführt, „bilirubinoid“e Krystalle, die er als „bilirubinoid“e Krystalle und stellte im Gegensatz zu Stadelers⁶⁷ Ansicht, dass diese Krystalle aus Bilirubin fest Hijmans

sowohl seiner Kristallform nach als auch nach den chemischen Reaktionen mit Bilirubin zu identifizieren. Ich glaubte anfangs, daß das Hamatoidin keine Diazoreaktion gibt. H. Fischer zeigte aber, daß die Diazoreaktion zustande kommt, sobald man das Eiweiß von den Hamatoidinkristallen durch Verdauung entfernt hat. Erst wenn das Eiweiß entfernt ist, läßt sich das Hamatoidin in gleicher Weise wie das Bilirubin mit Chloroform extrahieren und gibt dann in dem Chloroformextrakt die Diazoreaktion. Damit war eigentlich die Frage

originelle Operationsmethode die Leber bei Hunden zu exstirpieren (Anlegung einer umgekehrten Eckischen Fistel mit nachfolgender Leberexstirpation) Die Hunde bleiben allerdings maximal nur 36 Stunden am Leben. Diese Zeit genügt,

um festzustellen, daß innerhalb dieser Periode der Gallenfarbstoffgehalt des Blutes auf das 2- bis 3fache ansteigt. Die Hunde werden richtig gelb und das Serum gelbbraun. Enderlen, Thannhauser und Jenke⁷² konnten nachweisen, daß ein Teil dieses gelben Farbstoffes nicht Bilrubin ist, sondern wahrscheinlich

Anämie auftritt. Trotz dieser Feststellung bleibt die von Mann und Magath gefundene Tatsache bestehen, daß im Blute leberloser Hunde der Bilrubin

Große weit hinter der Gallenfarbstoffbildung in der Leber zurücksteht, ist zu zustimmen. Die Ansicht von Naunyn und Minkowski⁴¹, daß die Leber die einzige Bildungsstätte des Gallenfarbstoffes ist, hat wohl eine prinzipielle Einschränkung erfahren. Man muß aber auch heute noch annehmen, daß die Hauptmenge des Gallenfarbstoffes in der Leber entsteht.

Luft

Mesobil-
rubinogen
Urobilinogen.

Mesoporphyrin. Das Mesobilrubinogen hat die Zusammensetzung $C_{33}H_{44}N_4O_6$ und kann durch Oxydation wieder in Mesobilrubin $C_{33}H_{40}N_4O_6$ zurückverwandelt werden. Das Mesobilrubinogen wird zum Teil in den Kot und in den Urin ausgeschieden, zum Teil macht es einen Kreislauf durch, in dem es zur Resorption gelangt und wieder durch die Leber in den Darm aus-

Trotzdem können wir für den klinischen Gebrauch die Auszüge aus dem und in atherischen Auszügen des Kotes auf das Vorhandensein von Mesobilrubinogen (= Urobilinogen) beziehen.

Urobilin. Urobilin ist ein Oxydationsprodukt des Mesobilrubinogens (= Urobilinogens). Urobilin ist keine emmentliche Substanz. Es entsteht sekundär meistens außerhalb des Körpers durch Oxydation mit Luftsauerstoff im Harn und im Kot.

Das Schicksal

Galle ist nach diese

(= Urobilinogen)

im Kot ausgeschied.

Körper verwandelt, die wir mit dem Sammelnamen „Urobilin“ bezeichnen. Ein Teil des Mesobilirubinogens (Urobilinogens) gelangt durch Resorption wieder in den intermediären Stoffwechsel und wird zum kleinsten Teil durch die Niere, zum größten Teil wieder durch die Leber in den Darm entleert. Die Angaben

Die Entstehung
des Mesobilirubinogens.

Urobilin in den Ausscheidungen nicht nachzuweisen sind. Fromholdt und Nersesoff⁷⁷ haben Bilrubin, H. Fischer und Meyer Betz⁷⁸ Hemibilrubin bei Kranken mit Gallenverschluß per os gegeben. Sie sahen kein Urobilinogen im Urin auftreten. Aus diesen Befunden ist aber nicht zu schließen, daß keine Urobilinogenbildung stattgehabt hat, da zur Resorption von Bilrubin und Mesobilrubin die emulgierenden Stoffe der Galle gegenwärtig sein müssen. Der alte Versuch von Fr. Müller, der bei Gallenverschluß Galle gegeben und Urobilin im Harn nachgewiesen hat, bleibt in seiner Deutung bestehen. Gegen die ausschließliche enterogene Entstehung des Mesobilirubinogens sprechen die Versuche von Fischler, der bei Hunden mit kompletter Gallenfistel Urobilinogenauscheidung beobachtet hat. Wir (Jenke und Than) werden zeigen, daß bei allen Gallenverschlüssen Urobilinogen im Urin nachgewiesen werden kann, so daß es durchaus möglich erscheint, daß die Urobilinogenbildung durch Bakterienwirkung zustande gekommen ist. In neueren Versuchen konnten Fischler und Ottensooser⁷⁹ Aldehydreaktion im Urin von Tieren mit vollständigem Gallenverschluß nach Leberparenchymschädigung nachweisen und damit neues Material für die Fischlersche Ansicht, daß Urobilinogen aus dem Darm in den Blutkreislauf gelangt, liefern.

dochusverschluß vorhanden ist oder nicht, kommt nach wie vor, ausschließlich das Fehlen von Urobilinogen und Urobilinreaktion im Kot und im Urin in Frage.

Lebens zur Ausscheidung, ein wesentlicher Teil bleibt in den Organen hängen (s. S. 606). Die Methode der Wahl einen Maßstab der endogenen Blutfarbstoffbildung und des Blutfarbstoffzerfalles zu gewinnen, wäre die quantitative Bestimmung der Endprodukte dieses Stoffwechsels, die in Gestalt von Mesobilirubinogen (Urobilinogen) und Urobilin zur Ausscheidung gelangen. Derartige Untersuchungen wurden von Charnas und Eppinger⁸⁰, von Brugsch und Retzlaff⁸¹ durchgeführt. Diese außerordentlich mühevollen Untersuchungen haben nur geringen Wert, da die angewandten Methoden bis heute nicht gestatten,

einen Schluß über die quantitativen Verhältnisse zu ziehen. Auch die Versuche an Tieren mit kompletter Gallenfistel, die bis heute ausgeführt wurden, lassen eine eindeutige Folgerung auf die Quantität der Blutfarbstoffmengen, die täglich in Form von Bilirubin ausgeschieden werden, wegen der ungenügenden Methodik nicht zu. Für das Krankheitsproblem der endogenen Anämien und des hämolytischen Ikterus wäre es ein dringendes Bedürfnis derartige Bilanzierungen durchführen zu können, da Bilanzen sowohl über die Pathogenese als auch über den Verlauf der Krankheit wichtige Hinweise geben könnten.

B. Störungen des Blut- und Gallenfarbstoff-Stoffwechsels.

Ort der Blutfarbstoffbildung

Nach unseren bisherigen Kenntnissen nehmen wir an, daß die roten Blutzellen beim Menschen im Knochenmark entstehen. Nach Hammar⁸² beginnt die Blutbildung in den langen Extremitätenknochen im vierten Fotalmonat. Die hamoglobinhaltigen Zellen zu den kernlos zieht, müssen den gleichen Orten statthab. Welche Zellen im Knochenmark für die Synthese

Bestandes, wie wir das bei Blutungen sehen, verhältnismaßig rasch wieder ergänzt werden. Blutverluste, die 30—40% betragen, werden in 16—20 Tagen wieder vollständig regeneriert. Aus dieser Tatsache kann geschlossen werden, daß die Vorstufen für die Pyrrrolbildung ständig im Organismus vorhanden sein müssen und deshalb als Vorstufen nur Eiweißbausteine oder Fettsäuren in Frage kommen können.

Anämien

Für das Zustandekommen einer Hamoglobinnarmut, die man klinisch mit dem Sammelnamen „Anämien“ bezeichnet, können zweierlei Ursachen in Frage kommen: 1. eine ungenügende Blutfarbstoffbildung und 2. ein übermäßiger Abbau von Blutfarbstoff, d. h. ein vorzeitiges Zugrundegehen von roten Blutkörperchen.

Chlorose

Zu der ersten Gruppe rechnet man die Chlorose und die Biermersche oder perniziöse Anämie. Als Chlorose bezeichnet man eine Hamoglobinnarmut, die sich im Pubertätsalter entwickelt. Bei diesem Krankheitszustand ist die Zahl der roten Blutkörperchen normal oder vermindert, der Hamoglobingehalt aber starker herabgesetzt als es der Verminderung der roten Blutkörperchen entspricht. Der rote Farbindex ist kleiner als eins. Die klinischen Zeichen

geleistet werden kann.

Das Krankheitsbild der Chlorose ist immer seltener geworden, da durch die besseren Untersuchungsmethoden die Ursachen der Blutarmut immer mehr in Krankheiten anderer Organe und Systeme gefunden werden. Tuberkulose Er

funktion der Geschlechtsdrüsen in Zusammenhang zu bringen (v. Noorden²²). Zweifellos dürften endokrine Beziehungen zwischen Geschlechtsdrüse und Blutfarbstoffbildung bestehen. Wir sind aber weder über das Inkret, noch über den Mechanismus dieser Beziehungen unterrichtet. Es scheint sogar zweifelhaft, ob der inkretorische Apparat, welcher mit der Blutfarbstoffbildung in Zusammenhang steht, direkt in den Geschlechtsdrüsen zu suchen ist oder ob ein bisher unbekannter inkretorischer Apparat die Blutfarbstoffneubildung überwacht und dieser nur in sekundärer Abhängigkeit von anderen endokrinen Drüsen und so auch von der Geschlechtsdrüse steht. Für diese Ansicht würde die Beobachtung sprechen, daß wir bei sichergestellten endokrinen Erkrankungen (Hypo-

vorliegt in dem Sinne, daß zu wenig Eisen vorhanden wäre, ist nicht richtig, obwohl mit der Eisentherapie gerade bei der Chlorose gute Erfolge erzielt werden. Man kann nur sagen, daß es sicher zu sein scheint, daß endokrine Beziehungen zur Blutfarbstoffneubildung bestehen, und daß gewisse Anämien vom Typus der Chlorose auf dieser Grundlage entstehen.

Eine Insuffizienz der Blutfarbstoffbildung im weitesten Maße finden wir bei der Biermerschen²³ oder perniciösen Anämie. Im Gegensatz zur Chlorose ist hier immer gleichlaufend mit der ungenügenden Farbstoffbildung eine verminderte Zahl von roten Blutkörperchen vorhanden. Das einzelne rote Blutkörperchen hat genügen Farbstoff, es hat sogar meistens mehr Farbstoff als das normale rote Blutkörperchen, der Farbeindex ist größer als eins. Jedoch ist die Zahl der roten Blutkörperchen bei der Biermerschen Anämie so außerordentlich gering, daß der Gesamtgehalt an kreisendem Blutfarbstoff manchmal weniger als ein Fünftel der normalen Hämoglobinnmenge beträgt. Charakteristisch für die Biermersche Anämie ist das Auftreten großer, kernhaltiger Blutkörperchen, besonders der embryonalen, kernhaltigen Form der roten Blutkörperchen, der Megaloblasten.

Die Biermersche Anämie geht noch mit besonderen Allgemeinsymptomen einher: Atrophie und Entzündungen der Zungenschleimhaut (Hunter²⁴, Müller), Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut, Achylie, Durchfälle und degenerativen Erscheinungen am Zentralnervensystem (funktionale Erkrankungen hauptsächlich des Hinterstranges). Manchmal wird bei der Biermerschen Anämie eine nicht unbedeutende Milzvergrößerung gefunden.

Die Anschauungen über die Ursache des verminderten Farbstoffgehaltes und der verminderten Erythrocytenzahl bei der Biermerschen Anämie sind bisher nicht einheitlich gewesen. Martius²⁵ und seine Schüler glauben an eine mehr oder minder

Perniciöse
Anämie
(Biermer)

auch unter diesen Autoren wieder Unklarheit, ob die Toxinwirkung primär das Knochenmark schädigt und dadurch die Blutfarbstoffbildung hinführt oder ob die toxische Einwirkung mehr oder minder die Peripherie betrifft, d. h. die

jungen Organe, welche die Auflösung der roten Blutkörperchen besorgen. Ehrlich, Nageli, Hirschfeld⁸⁷ halten die Erkrankung des Knochenmarkes für das Wesentliche, den Untergang der Erythrocyten als Folge einer abnormen Bildung hinfälliger Erythrocyten v. Noorden, Eppinger, Morawitz und Zadek⁸⁸ glauben auf die überwiegende Bedeutung der peripheren Hamolyse hinweisen zu können. Sie führen mit Recht die Remissionen als Begründung ihrer Auffassung an. Man kann auch die außerordentlich starke Eisenauflagerung in der Leber für einen vermehrten Untergang von Erythrocyten heranziehen. Hier besteht eine Brücke zur Ätiologie des hamolytischen Ikterus. Da aber die perniziöse Anämie wesentlich verschieden vom hamolytischen Ikterus ist, wird man als Ätiologie allein die gesteigerte periphere Hamolyse nicht gelten lassen können und auf eine gleichzeitige zurückgreifen müssen. Ein neues Gesicht hat die Frage nach der Ätiologie der perniziösen Anämie durch die Untersuchungen der amerikanischen Forscher Minot und Murphy⁸⁹ und Mitarbeitern bekommen, welche die schon seit alters her bekannte Tatsache, daß Leberverfütterung günstig auf Anämien einwirke, eine konkrete Grundlage gaben. Diesen Forschern ist es gelungen, aus tierischen Lebern einen wäßrigen eiweißfreien Extrakt herzustellen, dessen Gabe Blutfarbstoff und Blutkörperchenbildung nahezu wieder auf ein normales Maß zurückführt. Der gleiche Effekt wird auch durch die Verfütterung von roher und leicht angebratener Leber erzielt. Durch langes Kochen verliert die Leber einen großen Teil ihrer Wirksamkeit. Es ist bisher nicht gelungen, diese wirksame Substanz analytisch klarzustellen, obwohl die amerikanischen Forscher⁹⁰ ein Präparat in Händen hatten, das zwar nicht kristallisiert, aber einer Analyse zugänglich war. Die Analysen ergaben einen Stickstoffgehalt von ca. 19%. Die Autoren schließen aus dem hohen N-Gehalt, daß die Substanz eine Stickstoffbase oder ein Polypeptid sein müsse.

Aus diesen Analysen kann man leider noch gar nichts schließen, da man nicht weiß, inwieweit der wirksame Körper nicht in ganz geringen Mengen einer wirksamen Substanz fest anhaftet, wie wir das mit dem Ergosterin erlebt haben. Wir wissen über die Natur dieses Leberstoffes nicht, ob er ein bestimmter organischer Körper mit bestimmter Struktur oder ob er ein Vitamin oder ein Enzym ist. Wir haben auch bisher noch keine bestimmte Vorstellung über den Mechanismus der Wirkung dieses Leberstoffes. Die Unbeständigkeit gegen hohe Temperaturen sagt weder in der einen noch in der anderen Hinsicht etwas aus. Es gelingt bei fast allen Kranken mit perniziöser Anämie, durch diesen Leberstoff Remissionen zu erzwingen. Inwieweit Dauerheilungen möglich sind, läßt sich bei der kurzen Spanne Zeit, die wir über dieses Mittel verfügen, nur bemerken. Zwei Erfahrungen mit der Therapie des Leberstoffes scheinen bemerkenswert. Der Leberstoff wirkt auf eine ganz kleine Zahl Kranker mit perniziöser Anämie nicht ein (eigene Beobachtungen). Vielleicht hat die perniziöse Anämie bei diesen Kranken eine andere Ursache. Es wäre möglich, auf diese Weise ätiologisch zu differenzieren. — Auf die degenerativen Erscheinungen im Zentralnervensystem hat die Lebertherapie, entgegen den Angaben von Weissacker und Lottig⁹¹, nach unseren Erfahrungen keinen Einfluß. Wir sahen Kranke hinsichtlich des Blutbildes nahezu vollständig gebessert und im Verlauf der Behandlung nervöse Erscheinungen hinzutreten. Diese Beobachtung spricht sehr im Sinne einer Giftwirkung, wobei der durch das Toxin bedingte Ausfall des Leberstoffes durch exogene Zufuhr ersetzt werden kann und die Blutneubildung durch die Ersatztherapie wieder angeregt wird. Eine der Leberachadigung parallele gehende Toxinwirkung auf das Zentralnervensystem kann durch eine Leberersatztherapie nicht beeinflußt werden.

In neuester Zeit berichtet von den Velden und Nipperdey⁹¹ sowie Milzstoff

gekommen ist

Ein ähnliches Krankheitsbild wie die Biermersche Anämie wird durch den Bothriocephalus latus erzeugt (Schaumann⁹² Tallqvist⁹³). Die Leibes- Bothriocephalusanämie
substanz des Bothriocephalus enthält hamolytisch wirkende Substanzen Tall

erzeugen konnten. Es ist wahrscheinlich, daß es andere Stoffe sind, welche die Bothriocephalusanämie hervorrufen. Bisher glaubte man, daß diese Giftstoffe des Bothriocephalus das Knochenmark schädigen und dadurch die Anämie hervorrufen. Nach den oben dargelegten Anschauungen über den Mechanismus der Wirkung des Leberstoffes kann auch die Bothriocephalusanämie in ihrem Mechanismus ähnlich sein. Erfahrungen über die Heilung der Bothriocephalusanämie durch Leberstoff liegen nicht vor; sie waren aus theoretischen Gründen sehr wünschenswert. Praktisch verschwindet die Anämie, wenn der Wurm entfernt ist.

Fino Anämie, die durch vermehrtes Zugrundegehen von roten Blutkörperchen zustande kommt, ist die Anämie bei hamolytischem Ikterus. Diese Krankheit ist charakterisiert durch einen leichten Ikterus ohne Bilirubinurie, durch zeitweise Cholangien mit starken Schmerzparoxysmen und durch einen mittelgroßen Anämie bei hamolytischem Ikterus

Kochsalzlosung beginnt. Damit unter das Blutbild mit dem der perniziösen Anämie außerordentlich ähnlich sein kann, gilt die Resistenzveränderung gegen hypotonische Kochsalzlosung als differentialdiagnostisches Merkmal. Man unterscheidet eine hereditär bedingte Form (Typus Minkowski) und eine erworbene Form (Typus Hayem). Eppinger⁹⁴ führt die Anämie bei dem hamolytischen Ikterus auf eine Überfunktion der Milz zurück (Hypersplenie). In der Milz erhalten nach Eppinger⁹⁵ die Erythrocyten, die durch die ungebildeten Blutreservoirs gehen, eine Stigmatisierung, der zufolge sie in der Leber zugrunde gehen. Bei einer Überfunktion der Milz kommen mehr derartig stigmatisierte Blutkörperchen in den Kreislauf; es kommt zum vermehrten Untergang von Blutkörperchen und zur Anämie. Die neueren oben angeführten Untersuchungen über einen Milzstoff lassen diese Hypothese Eppingers verständlich erscheinen. Im Gegensatz zu Eppinger steht die Auffassung von Nageli⁹⁶, der den erblichen hamolytischen Ikterus als Mutationserscheinung

nung der roten Blutkörperchen auffaßt. Nageli erklärt die Kleinheit der roten Blutkörperchen und ihre verringerte Resistenz als eine durch Mutation entstandene neue Erbeigenschaft, die als Dominante weiter vererbbar ist (Meulen-gracht⁸⁷). Die Ansicht Nagelis ist unserer Auffassung nach sehr leicht mit den Ideen Eppingers vereinbar. Die durch Mutation hervorgerufenen neuen Erbeigenschaften lassen die roten Blutkörperchen durch eine verstärkte Milzwirkung leichter zerfallen als normal. Wahrscheinlich wirken beide Momente zusammen. Es wäre aber auch verständlich, wenn einmal mehr das eine Moment (Hypersplenie) in anderen Fällen mehr das andere Moment (verringerte Widerstandsfähigkeit gegen physiologische endogene Vorgänge) atologisch für die Anämie des hamolytischen Ikterus ausschlaggebend ist. Sicherlich ist die Anämie des hamolytischen Ikterus der Typus derjenigen Anämien, welche durch einen vermehrten Untergang von roten Blutkörperchen außerhalb des Knochenmarks zustande kommen.

Als hamolytische Anämie sensu strictiori bezeichnet man alle diejenigen Anämien, bei welchen Infektionserreger die roten Blutkörperchen schädigen. Jede septische Erkrankung, aber ganz besonders der Streptokokkus viridans, vermag eine derartige Anämie herbeizuführen. In gewissem Sinne gehört auch die Malaria, die Lues ebenso wie die chemisch charakterisierten Blutgifte (Hydrazin, Toluyldiamin usw.) die ein vermehrtes Zugrundegehen der roten Blutkörperchen innerhalb der Blutbahn bewirken, hierher.

In allen diesen Fällen findet man eine außerordentlich starke Ablagerung von Eisen in der Leber und Milz, aber auch in anderen Organen. Diese Eisensablagerungen in den Organen hat man Hemosiderosis genannt. Die Pathologen nahmen an, daß das Hemosiderin ein eisenhaltiger Farbstoff sei, der sich noch

Erythrämie

Dieser Krankheitsgruppe, die charakterisiert ist durch einen verringerten Bestand an Blutfarbstoff, steht eine andere, weit seltenere gegenüber, bei der wir einen vermehrten Bestand an Blutfarbstoff haben. Die Erythramie, eine vermehrte Anzahl von roten Blutkörperchen (Erythrocytose), findet sich bei einer Reihe von Zuständen, die einen erhöhten Sauerstofftransport verlangen (Herzkrankheiten, Aufenthalt in Hohenklima). Eine richtige Erythramie aber mit stark vermehrter Zahl von roten Blutkörperchen und stark vermehrtem Hämoglobinwert ist ein einheitliches klinisches Krankheitsbild. In Analogie zu den Anämien könnte dieses Bild durch eine vermehrte Blutneubildung oder durch einen verminderten Blutzerfall verursacht sein. Aus den vorliegenden anatomischen Untersuchungen läßt sich vorläufig nur mit Sicherheit eine Ursache des von Vaquez¹⁰¹ zum erstenmal beschriebenen Krankheitsbildes feststellen. Die Überfunktion des Knochenmarks. In allen Röhrenknochen wird bei dieser Erkrankung

blaue Ausschlag

von 5 bis auf

Zunahme des Hämoglobins geht meistens parallel der Zunahme der roten Blutkörperchen, so daß der Farbeindex sich nicht wesentlich ändert. Die Gesamtmenge des Blutes soll vergrößert sein, so daß durch die vermehrte Zahl von roten Blutkörperchen eine Eindickung des Blutes nur in geringem Maße statthat. Nach Eppinger⁶⁵ findet sich bei der richtigen Polycythemia rubra keine vermehrte Urobilinausscheidung. Eppinger nimmt an, daß die Ursache der Erkrankung in einer verminderten Zerstörung der roten Blutkörperchen zu suchen ist. Gegen

diese Auffassung spricht der auch von Eppinger erhobene Befund des ständig vorhandenen roten Knochenmarks in den langen Rohrenknochen. Zieht man aber

Bei Knochenmarkstumoren, die wegen ihrer Farbe unter dem Namen Chloasma
ein grüner
ist es sich um
Kassel und

Giese¹⁰⁴ widersprechen dieser A.
Farbe, welche bei Licht versch
wiederhergestellt werden kann

sulfid die Ursache der Grünfärbung sein

Man hat als Hamatoporphyrinurie einen Zustand bezeichnet, bei dem im ^{Über die Por}
menschlichen Urin Hamatoporphyrin auftreten soll. Durch die Untersuchungen ^{phyrinurien}
von Hans Fischer ist klargelegt, daß die Körper, welche bei den ver-
schiedenen Porphyrinurien ausgeschieden werden, sicherlich kein Hämatoporphyrin
sind. Es handelt sich bei diesen Krankheitszuständen um die Ausscheidung
des auf S 518 konstitutionell klargelegten Uro- und Koproporphyrins, von
denen H. Fischer zeigen konnte, daß diese Körper (aus der angegebenen Kon-
stitutionsformel, S 518 ersichtlich) vier bzw. acht Carboxylgruppen tragen.
H. Fischer gibt auch ein im Urin vorkommendes Porphyrin an, daß fünf
Carboxylgruppen enthält und lautet die Formel

im Harn ausgeschieden werden sollen, dann ist es nur möglich, diese Stoffe harn-

zu machen

Die Angabe, daß Porphyrine als amorphe Pigmente bei Blutungen im Gewebe

(Garrod¹⁰⁵, Baillet¹⁰⁶, H. Fischer¹⁰⁷) Auch im menschlichen Kot finden
sich Spuren von Koproporphyrin (ebenfalls irrtümlich als Hämatoporphyrin

bezeichnet) Stokvis¹⁰⁸ Garrod¹⁰⁹, Snapper¹¹⁰ desgleichen auch im Mekonium

Über die Vorstufen der Porphyrine bei Porphyrinurie können nur hypothetische Angaben gemacht werden. Man hat an das Muskelhamoglobin gedacht. Auch der Gallenfarbstoff ist meiner Ansicht nach mit Unrecht als Muttersubstanz in Frage gezogen worden (Gallenfarbstoff ist kein Porphyrin mehr). Es besteht auch die Möglichkeit, daß die Porphyrine der Porphyrinurie aus synthetischen Vorgängen im Organismus resultieren. Die Annahme, daß Uroporphyrin seine Entstehung der Tätigkeit von Darmbakterien verdankt, beruht auf Untersuchungen von Snapper¹¹¹ und von Schumm¹¹², die beide gefunden haben, daß nach Blutzufuhr sowohl im Stuhl als auch im Harn Porphyrine (Kammerers [= Proto]porphyrin!) auftreten. Es scheint mir nicht recht wahrscheinlich, daß Darmbakterien eine Carboxylierung machen können; wenigstens sind Analogievorgänge bisher nicht bekannt. Die Möglichkeit, daß das Uroporphyrin mit seinen acht Carboxylgruppen durch resorbiertes im Darm entstandenes Koproporphyrin im intermediären Stoffwechsel entsteht, erscheint auf erste ganz einleuchtend, hat aber immer die sehr unwahrscheinliche Entstehung des Kotporphyrins mit seinen vier Carboxylgruppen im Darm zur Voraussetzung. Wahrscheinlich sind Kot und Urin nur die Ausscheidungsorte der intermediär entstehenden Porphyrine bei Porphyrinurie. Bis heute kann man über die Vorstufen nur Hypothesen äußern.

Der Nachweis der Porphyrine geschieht am besten in der Weise, daß man das Koproporphyrin aus dem mit Eisessig angesäuerten Harn mit Äther ausschüttelt. Die alte Methode, ein Phosphatniederschlag des Uroporphyrins zu erzeugen, den Phosphatniederschlag wieder aufzulösen und zu spektroskopieren, ist nicht so schön und eindeutig wie die Eisessigmethode H. Fischers. Die qualitative Probe von Langecker¹¹³ ist außerordentlich empfindlich; meiner

Alkohol 2 Teile Salzsäure) gut verrieben und auf dem Wasserbad 3 Minuten ausgezogen. Das Filtrat wird am besten vor einer Bogenlampe oder einem anderen an ultravioletten Strahlen reichem Licht auf Fluoreszenz geprüft. Das Porphyrin zeigt eine tiefrote Fluoreszenz.

Bei schwachen Porphyrinurien kann der Harn mit vollständig normaler Farbe entleert werden. Erst beim Stehen am Licht und beim Zutritt von Sauerstoff wird er intensiv rot. In diesen Fällen wird nur Porphyrinogen ausgeschieden, das sich erst an der Luft in Porphyrin umwandelt. Besonders hervorzuheben ist noch, daß die Harnen der Porphyrinuriekranken starke Aldehydreaktion zeigen, die auch nach langem Stehen noch beständig ist. Die Aldehydreaktion bei Porphyrinuriekranken wird durch die Porphyrine selbst verursacht. Bei normalen Harnen, die Aldehydreaktionen geben, verschwindet die Aldehydreaktion und Urobilinreaktion tritt auf. Im Gegensatz hierzu verschwindet die Aldehydreaktion im Porphyrinurieurin nicht; es tritt auch keine der verschwindenden Aldehydreaktion entsprechende richtige Urobilinhildung ein. Allerdings sehen wir in dem Harn von Porphyrinuriekranken noch andere Farbstoffe auftreten. Gunther¹¹⁴ nennt einen dieser Farbstoffe, der eine besonders dunkle bis schwarze Farbe hat, Urofuscin. H. Fischer¹¹⁵ erklärt die Entstehung dieser Farbstoffe aus einer Verharzung des Porphyrinogens, welches nur zum kleinen Teil in den reinen Farbstoff übergeht und zum größeren Teil verharzende Farbstoffgemische liefert. Derartige Beobachtungen konnte Jenke an meiner Klinik machen. Bei

masche Lösung
von
Porphyrinogen

einem Kranken der bloß minimale Mengen richtiges Koproporphyrin ausschied bildeten sich ständig aus einem stark Aldehydreaktion gebenden Körper derartige verharzende dunkle Farbstoffe

H Fischer und Meyer Betz¹¹⁸ verfütterten 0.5 g richtiges Hamatoporphyrin beim Menschen. Sie konnten im Urin keine Spur von Porphyrinen nachweisen dagegen war der Stuhl am folgenden Tage intensiv rot gefärbt. Welches Porphyrin im Kot ausgeschieden wurde geben die Autoren nicht an. Sie fanden lediglich das Hamatoporphyrinspektrum im sauren alkoholischen Extrakt. Fischer verfütterte 0.06 g Uroporphyrin das nicht resorbiert wurde und nicht in den Urin überging sondern im Kot wiedergefunden wurde. Die Porphyrine widerstehen der Darmfauna und Fleischfauna in vitro.

Verhalten der Porphyrine im Stoffwechsel.

verwendeten näher hingewiesen. Uroporphyrin wird nach H Fischer¹¹⁷ bei subcutaner Gabe vollständig in den Urin ausgeschieden. Koproporphyrin bei subcutaner Injektion bei Kaninchen und Mäusen hauptsächlich in den Kot. O Neubauer¹¹⁶, H Fischer und Meyer Betz¹¹⁹ zeigten daß im Gegensatz hierzu richtiges Hamatoporphyrin in die Gallenblase wandert. Meyer Betz¹²⁰

porphyrin, Uroporphyrin und andere Porphyrine physiologische Zwischenprodukte des normalen Abbaues des Blutfarbstoffes zum Gallenfarbstoff sind. Es ist

chemische Einwirkungen außerhalb des Körpers entsteht nie aber im Organismus selbst. Die optische Auswirkung ist die Rotfärbung.

11. Fischer und Meyer Betz¹¹⁸ bei der Porphyrinurie zur Ausscheidung gelangenden Körper kein Hamatoporphyrin sind praktisch bedeutungslos geworden sind.

Hausmann¹²² hat wohl als erster auf die photosensibilisierende Wirkung des Hamatoporphyrins hingewiesen.

Porphyrine gehören werden unter leuchtend indem sie einfallende

anderer Brechbarkeit umwandeln. Es ist zu bemerken wie die Farbe, an eine bestimmte chemische Konstitution gebunden. Im Tier und Pflanzenreich sind fluoreszierende Stoffe weit verbreitet. Sie wirken als optische Sensibilisatoren in dem Sinne daß Stellen die intensiver Bestrahlung ausgesetzt werden eine Veränderung im Zellstoffwechsel zeigen. Bei der Injektion von richtigem Hamatoporphyrin tritt bei Mäusen Lichtscheu, Rotung der Haut besonders der

Photosensibilisierung d. reib. Körper.

unbehaarten Teile, Ödem, starkes Jucken und Brennen, das durch Beißen und Kratzen der Tiere bemerkbar wird, auf. Bei fortgesetzter Belichtung sterben die Tiere. Bringt man die Tiere rechtzeitig ins Dunkle, so verschwinden die Erscheinungen. Durch die rechtzeitige Einbringung in die Dunkelheit an das Licht kann man bei

erzielen, die mit Enthaarung

einbergeht. Das Mesoporphyrin zeigt nicht die photosensibilisierende Fähigkeit des Hamatoporphyrins. In einem heroischen Selbstversuch prüfte mein leider im Kriege gefallener Junik, Meyer-Betz¹²⁰, die sensibilisierende

er 0.2 g Hamatoporphyrin, mit 300 ccm physiologischer Kochsalzlosung verdünnt, sich intravenös injizierte. Während der Injektion dieser

auf, die noch

strahlten. Ein

nach der Injektion

oberflächliche

oberflächliche Nekrose der bestrahlten Hautstelle, Bildung eines schwarzen Schorfes und nach 3 Wochen ein tiefgreifendes Ulcus, welches im Laufe von mehreren Wochen allmählich unter

essanter waren die Ergebnisse der

nach der Injektion schon 10 Minute

und Gesicht eine starke Rotung und Schwellung auf, am folgenden Tage war das rechte Auge geschwollen. Am 3. Tage

h

g

Kein Fieber. Nach drei Tagen tritt an mehreren Stellen (besonders Stirn, Lippen) Abhebung der Epidermis, seröse Exsudation, Borkenbildung ein, allmähliche

Injektion war keine Sensibilisierung mehr nachweisbar außer einer vermehrten

1

2

das Uroporphyrin, das stärkste wirksamste ist und mit der Injektion von Uroporphyrin die schwersten Erscheinungen ausgelöst werden können, während

venöse Hyperämie der inneren Organe, Ödem der Cutis und Subcutis mit Leukocytenanhäufung (Hausmann). Capillarblutungen in fast allen Organen (Adler). Gunther¹¹⁴ wies bei den seziierten Tieren Veränderungen im Magen-Darm-Kanal nach: Dilatation des Magens und stärkste Kontraktion des Dickdarmes.

Die experimentell gefundenen photosensibilisierenden Eigenschaften der Porphyrine haben praktisch nur insofern Bedeutung erlangt als man dadurch die klinischen Symptome der Lichtüberempfindlichkeit bei manchen Porphyrinurien ranken experimentell nachahmen konnte.

Bei der Besprechung der klinischen Erscheinungen der Porphyrinurien folgen wir der Einteilung die Gunther¹¹⁴ in seiner Abhandlung über das Hamatoporphyrin gibt. Wir gebrauchen hierbei nicht mehr den Namen Hamatoporphyrinurie sondern Porphyrinurie da das Hamatoporphyrin mit den Porphyrinurien weder ätiologisch noch im Stoffwechsel etwas zu tun hat. Gunther unterscheidet chronische Formen und akute Formen. Die chronischen Formen sind die klassischen Formen der Porphyrinurien. Bei diesen Formen steht im Vordergrund der Erscheinung die photodynamische und toxische Wirkung der im Stoffwechsel gebildeten Porphyrine. Bei den chronischen Formen sind die Magen-Darm-Symptome kaum vorhanden. Zweifellos kann bei diesen chronischen Formen der Porphyrinurien nicht alles Porphyrin ausgeschieden werden so daß es zu einer Retention von Uroporphyrin in den Geweben kommt welches die zerstörenden photodynamischen Wirkungen auslöst. Bei den chronischen Formen unterscheidet Gunther eine Porphyrinuria congenita und eine Porphyrinuria chronica. Im Gegensatz zu diesen angeborenen und chronisch

Klinische
Erscheinungen
der
Porphyrinurie

beobachtet werden. In besonders schweren Fällen der akuten Porphyrinurien und polyneuritisähnliche Störungen, ja selbst die Symptome der ascendierenden Spinalparalyse beschrieben worden. Ätiologisch trennt Gunther die Porphyrinuria acuta mit unbekannter Ätiologie von der Porphyrinuria acuta toxica mit bekannter Ätiologie (Sulfonal, Trional, Blei, Typhus) ab.

Die kongenitale Porphyrinurie ist eine Krankheit die sich bereits in den

Porphyrinuria
congenita

familiäres Auftreten beobachtet. Aus eigener Beobachtung kenne ich nur den Fall Gunther-Petry¹²² oder wie er später geheißen wurde den Fall Petry. Ich sah den Kranken kurze Zeit mit H. Fischer in der Müllerschen Klinik und durfte ihn später während seines langen Aufenthaltes in der v. Rombergschen Klinik wiederholt sehen.

Die in trübsster Kindheit auftretenden Hauteruptionen welche das Gesicht und die Hände befallen wiederholen sich meistens jährlich in Anfällen. Im Falle Gunther-Petry war dies vom 1 bis 18 Lebensjahre hindurch der Fall. Es können aber auch jahrelange Remissionen ohne besonderen Lichtschutz vorkommen (Fall Schultz-Mosler¹²³). Die Zeit zwischen Bestrahlung und Blaseneruption hängt von der Stärke der Bestrahlung ab. Im Frühjahr längere Zwischenzeit im Sommer kürzeste Zwischenzeit. Die Blasen erreichen Markstückgröße und sind mit serösem, gelegentlich auch blutig-serösem Inhalt prall gefüllt. Sie können im weiteren Verlauf vereitern so daß tiefe Wunden entstehen die als Narben sichtbar bleiben. Bei der Vereiterung ist meistens Fieber vorhanden. Die Narbenbildung kann zu schweren Verstümmelungen an den Händen führen. Es werden hierbei nicht nur die Haut sondern auch das periartikuläre Gewebe und das knöcherne Skelet sowie an Nase und Ohren die

Knorpel in Mitleidenschaft gezogen. Die Verstümmelungen im Falle Petry sind so schwer gewesen, daß das Gesicht überhaupt keine Nase mehr zeigte. Die Oberlippe war vollständig narbig geschrumpft, so daß der Mund ständig offen stand. Zahnfleisch und Schneidezähne wie bei einem Totenschädel bloß lagen. Es nimmt einen nicht wunder, wenn Unkundige derartige Verstümmelungen als Lepros ansehen. Bemerkenswert ist, daß sowohl die Conjunctiva wie die Cornea ebenfalls durch die Belichtung leiden, Blasenbildung zeigen und unter schweren Narbenbildungen verstümmelt werden. In diesen Narben ist eine starke, dunkelbraune Pigmentation zu sehen. Diese braunen Pigmente finden sich auch in den Knochen, Muskeln und Sehnen. Durch die Untersuchungen von Borst und Königsdorffer^{12a} sind diese Stoffe mit dem Harnporphyrin identifiziert worden. Organveränderungen finden sich keine, es sei denn, daß



Abb. 81. Fall Petry. Kongenital Porphyrinurie. Aufgenommen von Prof. J. Mayer. Hist. klin. k. Mus. Ber.

man die im Falle Schultz Mesler und Gunther Petry festgestellte Mikrovorgroßerung als zu der Porphyrinurie gehörige Organveränderungen zählen.

später noch außerordentlich verschlimmerte (25% Hämoglobin 13 Millionen rote Blutkörperchen) (Weiß^{12a}) ist wohl auf den vorhandenen chronischen Infekt zurückzuführen. Bei der kongenitalen Form finden sich primär keine Erscheinungen vom Nervensystem. Die Veränderungen der Sensibilität und des Temperatursinnes sind nach den Angaben der Beobachter wohl mit den sekundär entstandenen Verstümmelungen zu erklären.

Der Zusammenhang der Krankheitserscheinungen mit der intermediären Porphyrinbildung ist durch die oben angeführten Experimente der Photosensibilisierung mit Urinporphyrin und dem dadurch ausgelösten, schweren Krank-

heitsbulde beim Tiere bewiesen. Vollständig unklar ist aber, auf welche Weise die krankheits erzeugende Bildung von Uro und Koproporphyrin zustande kommt. Bei der kongenitalen Form ist der auslösende Mechanismus noch viel unklarer als bei der akuten, toxischen Form, bei welcher wir wenigstens gewisse exogene Schädigungen haben, die wir als Ursache ansprechen können.

Bemerkenswert ist, daß auch Porphyrinkrankheiten bei den Tieren vorkommen. Hier wurden sie als Osteohämochromatosen beschrieben, wobei besonders auf die mahagonibraune Verfärbung der Knochen hingewiesen wurde. Die pathologische Anatomie bei der Porphyrinurie congenita wurde durch die Autopsie des Falles Petry, der an einer durch die Sekundärinfektion hervorgerufenen septischen Erkrankung zugrunde ging, gefordert. Borst und Königsdörffer¹²⁵ legten ihre Beobachtungen in einer Monographie nieder, aus der nur zitiert sei, daß die Porphyrinablagerung in allen Organen gefunden wurde.

Porphyria
krankheiten bei
Tieren (Osteo-
hämochroma-
tose)

Von Therapie und
Prophylaxe
wirkung
und sie
absor-

bieren, besonders rote Schminken oder Salben, welche die Lichtstrahlen in ihrer Wellenlänge und damit in ihrer Wirksamkeit verändern (Chinin-sulfat, Aseulin) werden in dicken Schichten auf die der Lichtwirkung ausgesetzten Hautstellen aufgetragen.

Gunther¹²⁴ beschrieb bis zum Jahre 1912 14 derartige Fälle, die zum großen Teil in England beobachtet wurden (Garrod¹²⁷, Ranking und Par-dington¹²⁸). In letzter Zeit hat sich die Zahl der Fälle stark vermehrt (Gun-ther¹²⁹, Snapper¹³⁰, Barker und Estes¹³¹, Bostroem¹³², Löffler¹³³, Veil und Weiß¹³⁴, Grund¹³⁵, Hijmans van den Bergh). Es ist zweifellos, daß bei besserer Beobachtung die Zahl der akuten und toxischen Porphyrinurien noch mehr ansteigen wird. Bei den akuten Porphyrinurien steht der enterale Symptomenkomplex: Leibschmerzen, Erbrechen und Obstipation in dem Vordergrund. Gleichzeitig mit diesen Symptomen tritt anfallsweise die Dunkelfärbung des Harns auf. Eine Lichtüberempfindlichkeit auch in Zeiten des Anfalls besteht nicht. Die Schmerzen im Bauch sitzen meistens in der Nabelgegend. Sie können aber auch so diffus geäußert werden, daß sowohl der Verdacht auf

Porphyria
acuta

h auf Steinkoliken wachgerufen wird.
zwei Kranke, bei denen zuerst eine
dann erst die richtige Diagnose ge-
ileus wurde von Gunther¹²⁹, Bar-

ker und Estes¹³¹ geäußert, bis die Urinfarbe die Diagnose brachte. Röntgeno-logisch wurden durch Gunther und Abmann¹³⁶ die ersten Kontrollen der Darmerscheinungen gemacht. Es zeigte sich eine hochgradige atonische Erweiterung des Magens und Duodenums, das Ileum ist spastisch kontrahiert. Zwischen tonischem und spastischem Darm besteht eine scharfe Grenze. Meteoris-

die Zeichen einer akuten Polyneuritis anschließen, die sogar manchmal nach der Art einer aufsteigenden Landry'schen Paralyse verlaufen. Diese schlummen

Komplikationen sind nur bei einigen Fällen beschrieben. Die neurohistologischen Befunde (Bostroem¹³² Grund¹³⁵) sind noch sehr spärlich. Bostroem¹³² beschreibt Erkrankung der Vorderhornganglienzellen. Inwieweit gerade bei der

genitalen zu

zusammen

welches die

Die Licht

überempfindlichkeit ist bei der akuten Porphyrinurie unbekannter Ätiologie nicht vorhanden. Jedoch finden sich auch bei diesen Kranken Hyperpigmentationen an verschiedenen Körperstellen. Wir haben bereits schon einmal die Vermutung ausgesprochen, daß bei der akuten Porphyrinurie nur wenig Porphyrin gebildet wird.

geschiedert

und dadurch

sensibilisierende Wirkung in verstärktem Maße auf. Wir haben einen Fall beobachtet, der nur Porphyrinogen ausschied. Der Harn farbte sich erst nach längerem Stehen dunkel. Merkwürdig ist, daß nur die akute Porphyrinurie Magen und Darm Erscheinungen macht, während wir diese Erscheinungen bei der kongenitalen vollständig vermissen. Sollte diese Diskrepanz nicht dadurch zu erklären sein, daß die Magen-Darm-Erscheinungen durch das gleiche Gift verursacht werden, das auch die Porphyrinbildung auslöst? In der Literatur angegebene kausale Zusammenhänge von Porphyrinurie und Magen-Darm-Symptomen stützen sich auf die Versuche von Gunther¹¹⁴, der nach subcutaner Injektion Hamorrhagien im Darm Dilatation der oberen und engeren Darmteile beobachtet hat. Trotz dieses Befundes scheint es nicht bewiesen, daß die Darmsymptome der akuten Porphyrinurie ätiologisch durch die Porphyrinbildung hervorgerufen werden.

Die Dauer eines Anfalles schwankt zwischen einigen Tagen bis zu vier Wochen. Die Porphyrinurie acuta ohne erkennbaren Grund ist als prognostisch schlecht zu beurteilen. Die frühzeitig hinzutretenden neurotischen Erscheinungen sind hinsichtlich der Prognose ein schlechtes Zeichen. Die allgemeinen toxischen Symptome stehen dann im Vordergrund des Krankheitsbildes. Die Ursache der Porphyrinurie acuta ist meist vollständig ungeklärt. Hier dürfte die Porphyrinurie nur ein Symptom und nicht die Krankheitsursache darstellen. Zweifellos handelt es sich hier um einen schwer toxischen Zustand, bei dem das Toxin einen Blutzerfall auslöst, der auf bisher ganz ungeklärte Art und Weise zur Porphyrinbildung führt. Toxischer Blutzerfall ist ein so häufiges Symptom einer schweren Infektion, ohne daß es zur Porphyrinurie kommt, daß wir entweder bei einem Blutzerfall mit Porphyrinurie ein besonderes Toxin oder eine besondere Konstitution der erkrankten Person annehmen müssen. Veil und Weiß¹³⁴ haben bei einem tödlich verlaufenden Fall von Porphyrinurie im Urin Cystin und Leucin gefunden und glauben darin einen Hinweis finden zu können, daß die Leher der Ort der Funktionsstörung für die Porphyrinbildung sei. Wir sind aber auch bei der akuten Porphyrinurie über den Mechanismus der Störung noch vollständig unorientiert.

Porphyria acuta toxica

Als Untergruppe der Porphyrinurie acuta unbekannter Natur ist die Porphyrinausscheidung bei toxischen Schädigungen bekannter Natur anzusehen. Die Symptome und der Krankheitsverlauf ist der gleiche wie bei der akuten Porphyrinurie. Im Vordergrund stehen die kolikartigen an Peritonitis gemahnenden Darmerscheinungen. Übermäßige Empfindlichkeit gegen Licht ist auch hier nicht vorhanden. Jedoch sind abnorme Pigmentierungen der Haut, besonders an Stirn, Gesicht und auch an Schleimhäuten beobachtet (Fr. Müller¹³⁷ Breslauer¹³⁸). Als Gifte, welche unter Umständen eine Porphyrinurie auslösen

können, sind die ersten aus der Gruppe der Barbitarsäure stammenden Schlafmittel, das Sulfonal und besonders das Trional bekannt. Es wird auch vom Veronal behauptet, daß es Porphyrinurie auslösen kann. Porphyrin ist aber niemals auch bei schweren Veronalvergiftungen im Harn gefunden worden. Auch beim Sulfonal und beim Trional müssen unbekannte, konstitutionelle Momente vor-

es absolut nicht im Hundeversuch eine Porphyrinurie zu erzeugen, bis man nach wiederholten Fehlschlägen in der gleichen Rasse durch Sulfonalvergiftung Porphyrinurie bekommt. Auch bei Kaninchen ist dieses wechselvolle Verhalten beobachtet. Bemerkenswert ist, daß bei den toxischen Porphyrinurien, wie bei der Porphyrinuria acuta unbekannter Ursache, in der Mehrzahl Frauen er-

auftritt werden
sten noch bei der
Normalen nach

gewiesen sind. Allerdings sind bei schweren experimentellen Bleivergiftungen beim Tiere durch Erlowmeyer¹³³, Stokvis¹⁴⁰ und Gotzli¹⁴¹ Porphyrinausscheidungen gesehen worden.

In der älteren Literatur wird von Porphyrinurien bei Typhus berichtet (Mc Munn¹⁴², Sobernheim¹⁴³, Nebelthau¹⁴⁴). Heinecke¹⁴⁵ beschreibt bei einem

Sieherheit den Typhus als Ursache für eine toxische Porphyrinurie ansprechen konnte. Gunther¹¹⁴, der seine besondere Aufmerksamkeit in dieser Hinsicht auf Typhuskranken richtete, konnte nie eine stärkere Porphyrinurie bei Typhuskranken beobachten.

Es ist auch bei anderen Giften Chloroform (Nikolaysen¹⁴⁶), Chlorzink (Jaksch¹⁴⁶), Thiosinamin (Lesser¹⁴⁷), Novokain (Roedelius und Schumm¹⁴⁸) Porphyrinurie beobachtet worden.

Als chronische Porphyrinurie bezeichnet Gunther¹¹⁴ diejenigen Fälle, die eine Mittelstellung zwischen der akuten und kongenitalen Porphyrinurie einnehmen. Mit der akuten Porphyrinurie hat diese Krankheitsform gemeinsam, daß die Krankheitssymptome sowohl im späten Kindesalter als auch im mittleren Lebensalter, in selteneren oder öfteren Anfällen auftreten. Mit der kongenitalen Porphyrinurie sind die Lichtsensibilisierung und die dadurch hervorgerufenen Hauterkrankungen gemeinsam. Es sind nach Gunther¹¹⁴ etwa sieben hierher gehörige Fälle beobachtet.

Das Symptom der Hydroa aestivale soll immer an Porphyrinurie denken lassen. Es sind nach Günther¹¹⁴ 92 derartige Hydroa Fälle ohne Porphyrinausscheidung beschrieben, aber Gunther¹¹⁴ weist mit Recht darauf hin, daß die Ununterschiedlichkeit der Anfälle der Hydroa aestivale

Chronische
Porphyrinurie

Hydroa
aestivale

aestivale
forme
Die

Die Hydroa aestivale beträgt 15 bis 20 Stunden

Über eine ätiologische Therapie der Porphyrinurien kann man nichts sagen, da man den Mechanismus der Porphyrinurien nicht kennt. Es sei auf die obigen

Ausführungen über Muttersubstanzen der Porphyrine und über die Schutzmaßnahmen gegen die Lichteinwirkung hingewiesen

Der Ikterus

In den theoretischen Ausführungen haben wir zu zeigen versucht, in welcher Weise der Blutfarbstoff zum Gallenfarbstoff abgebaut wird und welche Veränderungen das Molekül des Blutfarbstoffes hierbei erleidet. Wir haben dort

und die klinische Bewertung des Ikterus ist die Frage von prinzipieller Bedeutung, ob ein Ikterus auch ohne Mitwirkung der Leber beim Menschen zustande kommen kann. Nachdem durch die Versuche von Mann und Magath⁷² am entlebten Hunde ein Ikterus beobachtet wurde, so mußte man nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse annehmen, daß ein Ikterus auch ohne Mitwirkung der Leber zustande kommen könne. Obgleich die Angaben von Mann und Magath⁷², durch die Untersuchungen von Enderlen, Thannhauser und Jenke⁷³ eine Einschränkung der bilirubinogenen Entstehung der gelben Färbung der entlebten Hunde erfahren haben, so muß man doch zugeben, daß bei diesen Versuchen eine Vermehrung des Bilirubins nach der Entlebung eintritt, die bei längerer zeitlicher Dauer zu einem Ikterus führen kann. In der menschlichen Pathologie kennen wir aber bis heute noch keinen Zustand, bei welchem ein Ikterus durch eine außerhalb der Leber in vermehrtem Maße stattfindende Bilirubinbildung mit Sicherheit nachgewiesen wäre. Es steht die Leber heute noch ebenso im Mittelpunkt der Pathogenese des Ikterus (Naunyn, Mikowaki⁸¹) wie vor der Zeit des experimentellen Nachweises einer extrahepatischen Gallenfarbstoffbildung.

Entstehungs-
ursachen und
Formen

Die Entstehung eines Ikterus ist zurückzuführen

1 auf eine Störung des Galleabflusses in den großen Galleabflußwegen oder in den abführenden Gallencapillaren (mechanischer Stauungsikterus oder pleio der Abflußbehinde der Beschaffenheit

2 durch krankhafte Zustände in den die Bildung und Ausscheidung des Gallenfarbparenchym durch ein durch verschiedene destruktive Momente, welche die ausscheidende Leberzelle betroffen haben (Ikterus durch Destruktion des Leberparenchyms)

Zu den ersteren Zuständen, der Stauung, führen alle entzündlichen Veränderungen in den Galleabflußwegen Cholangitis, Cholecystitis, Schleimhautkatarrh des Duodenums, ferner Ikterus bei Steinbildung und Geschwulstverschluß. Für den pleiochromen Ikterus kennen wir in der menschlichen Pathologie kein typisches Beispiel. Eine Pleiochromie, eine Anhaufung von Bilirubin in der Galle, dürfte wohl bei den Zuständen eintreten, bei denen ein vermehrtes Zugrundegehen von Blutfarbstoff die Leber zu vermehrter Bilirubinbildung zuzustande, wenn sich in Gallenthromben bilden, Hämungsvergiftung erzeugt die Ursache des Ikterus diese Thrombenbildung

zurückzuführen ist, führt man für den Mechanismus des Toluylendiaminikterus doch auch Leberparenchymschädigung wie auch die Einwirkung auf den reticulo endothelialen Apparat als ursachliche Momente an

Gallenfarbstoffbildung, aber sehr oft nur zu einer ungenügenden Gallenfarbstoffausscheidung

Man hat versucht die Ehrlich¹⁵¹ Pröschers¹⁵² sehe Bilirubinreaktion im Serum, die von van Hijmans van den Bergh⁶⁹ in die Klinik eingeführt wurde, zur Unterscheidung der verschiedenen Ikterusformen heranzuziehen. Hijmans

Ehrlich-
Pröschersche
Reaktion
Direkte indirekte
Kuppelung

kuppelung mit und ohne Alkoholzusatz im gleichen Serum veränderte Werte Thannhauser und Andersen¹⁵³, wie neuerdings auch Weltmann und Jost¹⁵⁴, sind den Ursachen des verschiedenen Ausfalles der Kuppelungsreaktion nachgegangen. Übereinstimmend fanden diese Autoren, daß die Verschiedenheit der Reaktion nicht auf der Anwesenheit von verschiedenen Bilirubinen sich gründen könne, sondern lediglich durch den physikalischen Zustand des Milieus (Adsorption an Eiweiß) verursacht sei. Nach van den Berghs und unseren

hamolytischen Ikterus. Es scheint aber durchaus unzweifelhaft, aus dem Ausfall dieser Reaktion in dem einen Fall auf ein hepatisches, in dem anderen Falle auf ein extrahepatisches Bilirubin schließen zu wollen (Lepehne¹⁵⁵). Die Verschiedenheit der Kuppelungsreaktion ist lediglich auf eine Verschiedenheit des physikalisch-chemischen Zustandes des jeweils vorliegenden Bilirubins zurückzuführen. Längere Zeit in der Blutbahn kreisendes Bilirubin scheint nach Weltmann und Jost¹⁵⁴ von den Blutweißkörpern stärker adsorbiert zu werden. Bei den meisten Formen des Ikterus verläuft gleichzeitig mit der Anhäufung des Bilirubins im Blute eine Ausscheidung im Urin. Die Ausscheidung des Bilirubins scheint für die Nierenzelle nicht ganz gleichgültig zu sein, da wir bei schwerem Ikterus immer Cylinder und Eiweiß im Urin finden. Ein Schwellenwert, bei dem der Übertritt von Gallenfarbstoff aus dem Blute in den Urin erfolgt, hat sich bisher nicht finden lassen. Bei manchen Formen von Ikterus (hepato-renal Ikterus, Ikterus durch Veränderung des Leberparenchyms) können erhebliche Mengen von Gallenfarbstoff im Blute vorhanden sein, ohne daß es zu einem mit unseren Methoden nachweisbaren Übertritt von Bilirubin in den Urin kommt. Derartige ikterische Seren zeigen die indirekte Kuppelungsreaktion nach Hijmans van den Bergh.

Nicht immer ist eine gelbe Farbe des Serums lediglich auf Bilirubin zu beziehen. Bei der perniziösen Anämie kommt neben dem Bilirubin ein zweiter gelber Farbstoff vor, der nach den Untersuchungen von Fiedler, Thannhauser und Jenke⁷² wahrscheinlich große Ähnlichkeit mit dem gelben Farbstoff der Hunde nach Leberextirpation hat und den diese Autoren „Xanthorubin“ nennen. Es ist mehr als fraglich, ob das Xanthorubin sich vom Blutfarbstoff herleitet. Die genannten Autoren nehmen vielmehr an, daß es den Lipochromen und Xanthophyllen nahesteht. Es scheint eine der Funktionen der Leber zu sein, die endogen anfallenden Kohlenwasserstoffe und Farbstoffe dieser Reihe weiter abzubauen. Bei schweren Leberschädigungen

Xanthorubin

oder bei experimenteller Leberentfernung sind diese Farbstoffe im Blute nachweisbar

Eine besondere Stellung in der Pathologie des Ikterus nimmt der *Icterus neonatorum* ein, über dessen Ätiologie man noch keine sicheren Angaben machen kann. Merkwürdig ist, daß beim *Icterus neonatorum* im Harn kein gelöster Gallenfarbstoff ausgeschieden wird, während im Blute und in den Geweben, besonders aber auch in den Nierenzellen, sich vermehrter Gallenfarbstoff nachweisen läßt. Die alte Hypothese von Quincke¹⁵⁶, daß im Darm durch Mangel an Bakterien zu viel Bilirubin resorbiert wurde und den Ikterus bei manchen Neugeborenen verursache, erscheint sehr unwahrscheinlich. Es dürfte die Ursache viel eher in der Leber selbst zu suchen sein, die in ihrer Funktion der Gallenfarbstoffausscheidung bei manchen Säuglingen in den ersten Tagen noch nicht voll leistungsfähig zu sein scheint, so daß eine Bilirubinretention herbeigeführt wird. Sobald die Leberfunktion richtig einsetzt, verschwindet der *Icterus neonatorum*.

Literaturverzeichnis

(folgt im Anschluß an das nächste Kapitel: Pigmentstoffwechsel S 535)

XI. Pigmentstoffwechsel.

Ein noch so schwerer Stauungsikterus hinterläßt keine sichtbaren Zeichen einer Hautpigmentation, wenn der Gallenfluß wieder vollständig hergestellt ist. Handelt es sich aber um Ikterusformen, bei denen der Ikterus durch einen dauernden Schaden der Leber hervorgerufen ist, wie z. B. bei Lebereirrhose, so kommt es durch das jahrelange Bestehen einer Bilirubinretention zu einer dauernden Anheftung von Bilirubin in den Geweben. Das Bilirubin erleidet dann eine Veränderung zu einem braunlichen Farbstoff, der dem chronisch Leberkranken das charakteristische Hautkolorit gibt. Die Hautfarbe des chronisch Leberkranken ist nicht durch das normale Hautpigment verursacht, sondern durch einen Farbstoff, der durch Licht und Oxydationswirkung aus dem Gallenfarbstoff entsteht, also letzten Endes sich vom Blutpigment ableitet. Man hat derartig verändertes Bilirubin mit dem Namen Biliverdin, Bilifuscin, Bilihummin usw. belegt. Diese Stoffe sind aber keine einheitlichen chemischen Körper, und aus diesem Grunde soll man diese Bezeichnungen für die bilirubinogenen Pigmente fallen lassen.

Hauptpigmente
die sich vom
Blut u. Gallen-
farbstoff
ableiten

Auch die Hautfarbe beim Bronzediabetes und bei den mit Pigmentanklungen einhergehenden Pankreaserkrankungen ist bilirubinogener Natur. Wir finden bei allen cirrhotischen Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse gleichlaufend in den meisten Fällen eine cirrhotische Erkrankung der Leber, so daß es nicht wunder nimmt, wenn je nach der Mitbeteiligung der Leber an der Pankreaserkrankung das charakteristische graubraune Leberpigment bei diesen Kranken sichtbar wird (Hämochromatose). Die Ansicht, daß dieses Pigment einen besonderen Ursprung hat, ist nicht richtig. Es sind Oxydationsprodukte des Bilirubins, die wie alle oxydierten Pyrroldervivate uneinheitliche Körper darstellen.

Bronze-diabetes

Bei der seltenen Gaucherschen Krankheit ist besonders bei dem von Niemann und Pick¹²⁹ beschriebenen Typ eine braunliche Pigmentierung der Haut beschrieben. Die Gauchersche Krankheit zeigt, wie bereits auf S. 414) erwähnt, eine Lipidentartung der Milz und der Leber. Das Pigment könnte aus diesem Grunde sich wohl vom Blutfarbstoff, d. h. vom Bilirubin herleiten und

Pigmentierung der
Haut ist nicht
bei Niemann
beschrieben

Niemann der Gaucherschen Krankheit von beiden Systemen her, d. h. vom Blutfarbstoff als auch von dem im folgenden Abschnitt zu besprechenden dermalen Pigmente sich herleiten konnte.

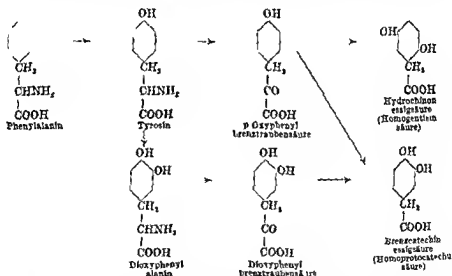
aber ist gezeigt daß die Tumorzellen des melanotischen Sarkoms selbst die Vorstufe des Pigmentes bilden können und nicht darauf angewiesen sind daß ihnen die Vorstufe des Pigmentes von außen erst zugeführt wird. Wir

die

Weil

der

spezifischen Ferment (Brenzcatechinase) die Vorstufe des Pigmentes aus einem Eiweißspaltstück bildet spricht die Tatsache, daß ein Brenzcatechinderivat als Bruchstück des Eiweißmoleküls bisher nicht gefunden wurde. Als Spaltstück des Eiweißmoleküls, aus welchem in der Pigmentzelle das Brenzcatechinderivat entsteht ist das Phenylalanin und das Tyrosin anzusehen. Der normale Abbau des Tyrosins geht im intermediären Stoffwechsel über die p-Oxyphenylbrenztraubensäure zur Hydrochinoneessigsäure (Homogentisinsäure). In der Pigmentzelle wurde aber dieser Abbau nicht über die p-Oxyphenylbrenztraubensäure, sondern mit Hilfe der spezifischen Brenzcatechinase über die Brenzcatechinbrenztraubensäure zur Brenzcatechinessigsäure (Homoprotocatechusaure) führen



welches die melaninbildende Muttersubstanz sein dürfte. Der Vorgang der Melaninbildung aus dem Brenzcatechinderivat geht wahrscheinlich, wie Lignac¹⁷⁸ bereits angibt und wie es neuerdings von Mayer¹⁷⁹ wieder vermutet wird, über die Chinole. Einen ähnlichen Vorgang sehen wir beim Anilin über die polymerisierten Chinoline zu schwarzen Körpern führen.

In neuerer Zeit hat Raper¹⁸⁰ den Mechanismus der Tyrosinasewirkung

der Dihydroindolcarbonsäure erwiesen. Es kommt also zur Bildung von Indolringes. Die rote Substanz wird im Vakuum oder durch Einwirkung von SO₂ entfärbt, wobei zwei neue Körper aus ihr entstehen, die als 5,6-Dihydroxyindol

den Nieren eine besonders große Nebenniere vorhanden sei hat sich nicht als richtig erwiesen. Wohl aber konnte man durch Zerquetschung der Nebennieren abnorme Pigmentierung erzielen (Nothnagel¹⁷⁴ Tizzoni¹⁷⁵). In gleicher Weise konnte Lichtwitz¹⁷⁶ durch Injektion von Suprarenin bei Katzen eine Pigmentierung herbeiführen. Obwohl nach diesen Versuchen ein Zusammenhang zwischen abnormer Pigmentierung und Nebenniere besteht so kann man die Versuche nicht so deuten daß die Nebenniere die einzige Vorstufe des normalen Pigmentes liefert. Die Beziehungen der Nebenniere zur Pigmentbildung liegen in der Tatsache begründet daß sowohl das Nebennierenmark welches ektodermaler Herkunft ist wie auch die Cutiszelle über ein Ferment (Brenzcatechinase) verfügen welches den Abbau des Phenylalanins und des Tyrosins über ein Brenzcatechin derivat leitet. In dem einen Fall Adrenalinbildung in dem anderen Fall Bildung der Pigmentvorstufe (wahrscheinlich Brenzcatechinbrenztraubensäure oder Brenzcatechinessigsäure sog Homoprotocatechinsäure). Die wechselnden Beziehungen zwischen Nebennieren und Hautpigment treten am sinnfälligsten bei der Addisonischen Krankheit zutage.

Addisonische
Krankheit

Die Addisonische Krankheit ist hervorgerufen durch eine Erkrankung der Marksubstanz der Nebenniere sei es daß eine Tuberkulose oder ein Tumor die Krankheit ursache ist. Es sind auch Addisonkranke beschrieben bei denen die Nebenniere keine anatomischen Schädigungen gezeigt haben soll. Die in diesem Zusammenhang interessierende Frage ist nicht die Entstehung des klinischen Symptomenkomplexes der Addisonischen Krankheit die in Hypoglycämie, Blutdruckerniedrigung, Schwachezuständen, Adynamie und abnormer

die Vorstufe des normalen Hautpigmentes gebildet wird. Als solche Vorstufen haben Neuberg¹⁷⁷ das p-Oxyphenyläthylamin, Guggenheim¹⁷⁸ das Dioxyphe-
äthylamin und Brahn¹⁷⁹ ein Oxy bzw. Dioxycystin und Bloch¹⁸⁰ das Dioxyphe-
nylalanin an. Diese Autoren stimmen darin überein daß das Adrenalin und
die sog. Muttersubstanzen des Pigmentes lediglich in der Nebenniere aus einer

Funktion (Bildung der Pigmentvorstufe) aufrechterhalten kann. Sinngemäß mußten bei der Richtigkeit dieser Annahme beide Funktionen leiden und es mußte parallel gehend der Minderproduktion des Adrenalins auch eine Minderproduktion der Vorstufe des Hautpigmentes eintreten. Das Gegenteil ist aber beim Morbus Addison der Fall einer Minderproduktion des Adrenalins steht eine übermäßige Pigmentierung der Haut und der Schleimhäute gegenüber. Es scheint daß bei Ausfall der Brenzcatechinase in der Nebenniere die Brenzcatechin bildenden Funktionen der Hautzellen vikariierend verstärkt sind. In welcher Weise hier nervöse Einflüsse im Sinne der von Rothmann¹⁷³ geäußerten Ansicht statthaben laßt sich vorläufig nicht ermessen. Es dürfte aber nach den oben gegebenen Anschauungen über die normale Pigmentbildung der Haut wahrscheinlich sein daß auch die Überpigmentierung beim Morbus Addison nicht durch ein übermäßiges Angebot der Pigmentvorstufen die von außen her an die Zelle herangeführt werden zustande kommt sondern daß die Hyper

pigmentation bei dieser Krankheit in der Hautzelle selbst durch eine verstärkte Tätigkeit des Brenzcatechin bildenden Fermentes hervorgerufen wird.

Auch bei den multiplen melanotischen Tumoren kann es zu einer diffusen ^{Melanose} Hautpigmentierung kommen. Wir konnten eine solche Kranke mit Hunderten von kleinen Melanomen in allen Organen beobachten bei der eine diffuse stahlgraue universelle Hautpigmentation sich zeigte (s. Abb. 84). Im Harn dieser Patientin wurde von Thannhauser und Weis¹⁶⁸ wie bereits oben angegeben, als Vorstufe des Pigmentes Brenzcatechinsäure (Homoprotocatechinsäure) wahrscheinlich gemacht. Bei dieser Form der diffusen Pigmentation scheint es mög-



Abb. 84. Diffuse Melanosis bei M. Jon sarkom. An der Haut neben der diffusen Melanosis kleine Melanomknötchen.

lich daß bei der Überschwemmung des Gesamtorganismus mit Pigmentzellen die Umstände sind, die Vorstufen des Pigmentes an Brenzcatechinderivat zu bilden, auch ein Überangebot von Propigment an den ganzen Organismus zustande kommt. Bemerkenswert ist, daß auch bei dieser Kranken wie bei einem Addison Kranken Pigmentationen an den Schleimhäuten beobachtet wurden.

O. Cronau

führt (im Gegensatz zu dem eben beschriebenen Tyrosinabbau in den ektodermalen Organen, der über die Brenzcatechinsäure führt) bei der Stufe der Homogentisinsäure stehen. Die Homogentisinsäure (Hydrochinonsäure) lagert sich in den Geweben an und wird in den knorpeligen und sehnigen Geweben zum Pigmentbiller. Dieses Pigment, das aus der Hydrochinonsäure ent-

steht hat eine schwarzblaue Farbe und dürfte ebenso wie das Hautpigment durch Chinolbildung und Polymerisation aus dem Chinon entstanden sein. Diese Pigmentation bei der Alkaptonurie, welche bereits intra vitam besonders am Ohrläppel und den Skleren sichtbar ist (s. Abbildungen S. 125), wurde bereits von Virchow¹⁷⁹ im Jahre 1865 an der Leiche entdeckt und als Ochronose bezeichnet. Die Gegenüberstellung der normalen Hautpigmentbildung aus einem Brenzcatechinderivat und der Pigmentbildung bei der Alkaptonurie ist für die Theorie der Pigmententstehung von großer Wichtigkeit.

Als Tyrosinasen wurden bei Tieren und Pflanzen Iermonte beschrieben, die Iurth¹⁸¹ Neuberg¹⁷⁷ anziehen Pigmente die to Dioxybenzolabkomm

Eine dritte Gruppe von Pigmenten, welche im menschlichen Organismus vorkommt, sind Begleitstoffe des Fettes, die man unter dem Sammelbegriff Lipochrome zusammenfaßt. Es hat sich gezeigt, daß diese Lipochrome mit gewissen pflanzlichen Farbstoffen sehr nahe verwandt sind. Diese grundlegende Feststellung stammt von Willstätter und H. H. Escher¹⁸⁵. Diese Autoren haben aus dem Hühnerdottter einen Farbstoff gewonnen, der die empirische Zusammensetzung $C_{40}H_{56}O_2$ hat. Diese Gruppe von Farbstoffen, zu denen das Pigment des Hühnereidotter gehört, heißen sie Xanthophyllgruppe. Das Pigment des Hühnereidotter ist nach Willstätter ein Isomeres des pflanzlichen Xanthophylls. Willstätter und Escher¹⁸⁵ konnten ferner den Farbstoff aus dem Corpus luteum isolieren und ihn mit dem Farbstoff der gelben Rübe (Karotte) identifizieren. Dieser Farbstoff, das Carotin, ist der zu dem Xanthophyll gehörende Kohlenwasserstoff $C_{40}H_{56}$. Die Farbe dieser Farbstoffe ist goldgelb bis rotgelb. Sie haben Absorptionstreifen in der Nähe von F oder zwischen I und G. Ihre Löslichkeit in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform unterscheidet sie von allen anderen Pigmenten des menschlichen Körpers. Die Lipochrome sind außerordentlich lichtempfindlich und verblassen sehr rasch. Pigmente der der zahlreich der Nahrung

handen. Nach der Ansicht von Enderlen Thannhauser und Jenke gehört der gelbe Farbstoff der nach Leberexstirpation beim Hunde auftritt und den diese Autoren Xanthorubum nannten, auch in diese Reihe. Die Leber scheint die im intermediären Stoffwechsel anfallenden Lipochrome weiter abzubauen oder in die Galle auszuschcheiden. Bei Entfernung der Leber oder bei schwerer Erkrankung der Leber haufen sie sich im Serum an.

Lipochrome zurückzuführen

Menschen die ein Übermaß von Karotten konsumieren sollen nach den Angaben von Heß und Myers¹⁸⁶ und Head und Johnson¹⁸⁷ eine Hauptpigmentation bekommen die der Gelbsucht außerordentlich ähnlich ist. Auch eine Auriasis cutis welche der Carotinpigmentation gleichen soll sei nach übermäßigem Genuß von Orangen beobachtet worden (Miyake¹⁸⁸). Inwieweit die Pigmente der Lipochromgruppe allein durch die exogene Zufuhr im menschlichen Organismus erzeugt werden oder ob sie im Stoffwechsel selbst entstehen ist noch nicht einwandfrei geklärt (Currie¹⁸⁹ Palmer¹⁹⁰).

Ein Zusammenhang mit den ungesättigten Kohlenwasserstoffen den Spinacenen (s S 502) ist möglich.

Literaturverzeichnis.

Zusammenfassende Darstellungen

Aschoff L. Vorträge über Pathologie Jena 1925 — Borst W u H Königs

.

- Pigmentstoffwechsel
- 556
- (1919) — (29) Löffler, W Biochem Z 93, 105 (1919) — (30) Veit, W H u W Weiss
Verh Kongr inn Med 1923, 169 — (31) Church Proc Roy Soc 17, 436 (1890), 61,
299 (1892), Phil Trans Roy Soc 159, 2 (1870), 183, 611 (1892) — (32) Fischer, H, u
Hilger H S Z 138, 49 (1924) — (33) Fischer, H, u A Schneller H S Z 133
253 (1924) — Fischer, H, u J Hilger Ebenda 133, 49, 238 (1924) — Fischer, H,
u H Fink Ebenda 144, 102 (1925) 150, 244 (1926) — Fischer, H S Z 153, 195 (1926)
Ebenda 159, 120 (1926) — (34) Fischer, H, u Hilmer H S Z 137 185 (1924) — Fischer, H S Z 150
(35) Fischer, H u Hilmer " u Hilmer, F Landner u B Pütter H S Z 150
175 (1926) — H S Z 84, 262 (1913)
43 (1926) — H S Z 84, 262 (1913)
(36) Kuster, " u Hilmer, F Landner u B Pütter H S Z 84, 262 (1913)
Liebigs Ann 210, 1 S 745 1884 — (37) Fischer, H S Z 151, 143 (1914)
Neenck Opera omnia 1, S 745 1884 — (38) Fischer, H S Z 151, 143 (1914)
1901 — (39) Piloty, O Liebigs Ann 366 237 (1910) — (40) Fischer, H S Z 151, 143 (1914)
Ebenda 362 210 (1928), 468 98 (1929) — (41) Collaerich Chem Zbl 1912 I, 143 — (42) Piloty,
synthetisch Liebigs Ann 448, 458 — (43) Fischer, H, u Eismayer Ber 47, 2026 (1914)
O Ber 47, 254 (1914) — (44) Fischer, H, u Eismayer Ber 47, 2026 (1914)
(45) Fischer, H u H Scheyer Liebigs Ann 331, 139 (1926) — (46) Fischer, H, u
(46) Fischer, H u H Scheyer Liebigs Ann 331, 139 (1926) — (47) Fischer, H, u
(1924) — (48) Fischer, H u Ernst Fischer, H S Z Biol 61 172 (1914), Ber
Halbig Ebenda 447, 123 (1926) — (49) Fischer, H S Z Biol 61 172 (1914), Ber
Halbig Ebenda 447, 123 (1926) — (50) Fischer, H S Z Biol 61 172 (1914), Ber
(1926) — (51) Fischer, H u F Halbig Ebenda 448, 178 (1926) — (52) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (53) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (54) Fischer, H S Z 26 314 (1898), 55, 1269 (1902), 41,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (55) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (56) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (57) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (58) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (59) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (60) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (61) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (62) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (63) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (64) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (65) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (66) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (67) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (68) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (69) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (70) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (71) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (72) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (73) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (74) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (75) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (76) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (77) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (78) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (79) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (80) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (81) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (82) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (83) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (84) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (85) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (86) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (87) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (88) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (89) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (90) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (91) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (92) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (93) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (94) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (95) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (96) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (97) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (98) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (99) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (100) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (101) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (102) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (103) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (104) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (105) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (106) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (107) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (108) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (109) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (110) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (111) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (112) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (113) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (114) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (115) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (116) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (117) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (118) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (119) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (120) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (121) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (122) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (123) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (124) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (125) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (126) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (127) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (128) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (129) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (130) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (131) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (132) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (133) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439 201 (1926) — (134) Fischer, H, u F Meyer Felt,
u Andersag Ebenda 439

- Ztschr f Nervenheilkunde 107, H 3/6 (1928) — (91) Napperley Dtsch med
Wochr 1929 — (92) Lichtwitz, L., u W Franke Kln Wochr 1929 Nr 1, 17 —
(93) Schauman Die Bothriozephalusinfektion Berlin 1894 — (94) Tallqvist Über

XII. Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt.

Der Mineralstoffwechsel.

Wässrige Lösungen einer Säure, einer Base und eines Salzes enthalten die ^{Elektrolyte} Stoffe in molekularer und in dissoziierter Form. Die grundlegenden Anschauungen ^{Anionen} über die Dissoziation gelöster Stoffe gehen auf die Arbeiten von Nernst, ^{Kationen} W. Ostwald, van't Hoff und Arrhenius zurück. Jede Lösung, die den elektrischen Strom gut leitet, enthält die Moleküle der gelösten Substanz dissoziiert, d. h. die einzelnen Atome oder Atomgruppen der gelösten Substanz sind Träger elektrischer Ladung (Ionen). Die ionisierten Spaltstücke der Moleküle, die Ionen, sind entweder mit positiver (Kationen) oder negativer Elektrizität

das entsprechende Kation, $\text{NaOH} = \text{Na}^+ + \text{OH}^-$, die Salze in ein metallisches Kation und das entsprechende Sauererestion als Anion, $\text{NaCl} = \text{Na}^+ + \text{Cl}^-$. Die typischen Eigenschaften einer Säure werden durch das H^+ , die Eigenschaften einer Base durch das OH^- verursacht.

Die wässrigen Lösungen des Organismus enthalten reichliche Mengen Mineralsubstanzen, die zum allergrößten Teil dissoziiert sind. Das gesamte Kochsalz des Blutwassers ist in Na^+ und Cl^- Ionen gespalten. Na^+ und Cl^- sind der Menge Ionen Moleküle Wasser, während nur 1 H^+ in

Hintergrund treten. Erst als Sorensen²¹ und Friedenthal auf die Bedeutung der H^+ Ionen hingewiesen hatten, ist die Diskussion über die funktionelle Bedeutung der Körperflüssigkeiten in den Organismus in den Vordergrund getreten.

Die Interaktion der Ionen untereinander wird durch das von Guldberg und Waage aufgestellte Massenwirkungsgesetz beherrscht. Dieses Gesetz besagt, dass das Massenwirkungsgesetz

Für die Ionen H^+ und OH^- ist diese Konstante gleich $1/100$ Billionen $= 1/10^{14}$ $\approx 10^{-14}$. Es ist somit das Massenwirkungsgesetz auf die Dissoziation des Wassers angewandt

$$\frac{[H^+] \times [OH^-]}{[H_2O]} = 10^{-14}$$

In dieser Gleichung ist $[H^+]$ die Konzentration der H^+ -Ionen, $[OH^-]$ die Konzentration der OH^- Ionen und $[H_2O]$ die Konzentration des undissoziierten Wassers. Setzt man die Konzentration des undissoziierten Wassers gleich k , so ist

$$[H^+] \times [OH^-] = k \cdot 10^{-14}$$

Die Konzentration der H^+ Ionen zwangsläufig die Konzentration der OH^- Ionen, da immer das Produkt der beiden konstant ist. Aus dieser Gleichung folgt, daß die Wasserstoffionenkonzentration $[H^+] = 10^{-7}$ und die $[OH^-]$ ebenfalls gleich 10^{-7} in reinem Wasser sein muß, da die Konstante bei einer bestimmten Temperatur stets gleich 10^{-14} ist. Eine Lösung heißt neutral, wenn sie auf 1 Liter Wasser 10^{-7} g H^+ Ionen und ebensoviel OH^- Ionen enthält. Eine Lösung heißt sauer, wenn mehr H^+ als OH^- vorhanden sind. Die H^+ Konzentration saurer Lösungen schwankt demnach zwischen 10^0 bis 10^{-7} . Eine Lösung ist alkalisch, wenn die H^+ Konzentration sich innerhalb 10^{-7} bis 10^{-14} bewegt. Im Sprachgebrauch schreibt man nicht $[H^+] = 10^{-7}$, sondern $p_H = 7$, wobei man unter p_H den negativen Zehnerlogarithmus von $[H^+]$ versteht und als Wasserstoffexponent bezeichnet.

Die Dissoziation mehrbasischer Säuren und Salze erfolgt in geradliniger Stufenfolge mit jeweils verschiedenen Dissoziationskonstanten.

Die Bestimmung der H^+ Ionenkonzentration, des p_H , findet in der Biologie zur Klärung funktioneller Vorgänge in ausgedehntem Maße Anwendung. Die Bedeutung des p_H für funktionelle Vorgänge soll gewiß nicht geschildert werden, jedoch ist sicher im p_H allein nicht der Stein der Weisen zur Erklärung der Lebensvorgänge gefunden.

Die Methoden, welche heute für die p_H Bestimmung angewandt werden, beruhen auf den verschiedensten Voraussetzungen. Die älteste und auch die exakteste Methode ist die Bestimmung durch die Gaskette. An der Berührungsfläche verschieden konzentrierter Lösungen eines Stoffes entsteht ein elektrisches Potential. Die Größe des Potentials ist nach Nernst proportional der Konzentrationsdifferenz beider Lösungen. Je größer der Unterschied der Konzentrationen ist, desto größer wird das elektrische Potential. Taucht man einen Platindraht, der mit Wasserstoffgas gesättigt wurde, in eine Lösung, welche H^+ Ionen enthält, so wirkt der Platindraht wie eine Lösung von H^+ Ionen in Platin. Wird ein solcher mit H^+ Ionen gesättigter Platindraht in eine Lösung mit bekanntem p_H getaucht, so wird ein solches Potential erzeugt.

Verbindung beider Potentials ein Strom

beiden Lösungen proportional ist. Man kompensiert durch Vorschalten einer Wheatstoneschen Brücke mit bekanntem Widerstand das stärkere Potential so lange, bis kein Strom mehr durchfließt. Aus den gefundenen Zahlen der Kompensation kann die ursprüngliche Potentialdifferenz und dadurch die Konzentration der H^+ berechnet werden. Der Umstand, daß die Platinelektroden stets mit Wasserstoffgas neu gesättigt werden müssen, ist bei einer neu eingeführten Chinhydronelektrode vermieden. Die Chinhydronelektrode kann man aber bei alkalischer Reaktion nur unter besonderen Bedingungen verwenden. Für die

ärztliche Praxis hat die Indikatorenmethode zur Bestimmung der $[H^+]$ große Bedeutung gewonnen. Das, was man früher mit Reaktionspapieren (Lackmus, Kongo) grob qualitativ ausgepruft hat, kann man jetzt mit einer Serie von Farbstoffen, deren p_H beim Umschlag genau bekannt ist, zahlenmäßig ausmessen. Die Reihe von Farbstoffen mit verschiedenem p_H ist für die Untersuchung des p_H des Harnes durch die Indikatorenmethode von Michaelis in ein System gebracht worden. Einfache Schaubkästen (Komparatoren) er-

saure wird aus der gebundenen entstehen. Hat man den Wert der freien und der gebundenen Kohlensäure durch besondere analytische Methoden im Blut festgestellt, so läßt sich nach folgender Gleichung

$$p_H = p_K + \log \delta + \log \frac{[Bicarb]}{[CO_2]}$$

das p_H berechnen (s. S. 564 Erl).

Die Ermittlung des p_H einer an Der Ausdruck „aktuelle unterscheiden zwischen aktuelle

Die aktuelle
ationsacidität
nenge. Diese

Tatsache möge folgendes Beispiel erläutern. Eine starke Säure, z. B. HCl , ist in wässriger Lösung vollständig dissoziiert. Lost man Essigsäure und Salzsäure in molaren Mengen in einem Liter Wasser, so hat man Normallösungen dieser Säuren. Jeder Kubikzentimeter dieser Normallösung von Essigsäure und Salzsäure gebraucht 1 ccm der Normallösung einer Lauge zur Neutralisation. Jede Volumeneinheit der beiden Normal-säuren hat die gleiche Titrationsacidität, trotz dem ist die aktuelle Reaktion eines Kubikzentimeters n Essigsäure und eines

+ CH_3COO^- umzustimmung dabei die saure Reaktion nieder

Bei der Titration einer starken Säure mit einer starken Base erfolgt der Umschlag von der sauren nach der alkalischen Seite mit einem Tropfen scharf und plötzlich. Das p_H schnell momentan von niederen Werten auf sehr hohe Werte im alkalischen Gebiet. Im Gegensatz zu den starken Säuren vollzieht sich der Übergang vom sauren ins alkalische Gebiet bei der Neutralisation schwacher Säuren unscharf und langsam. Die Essigsäure, eine schwache Säure, ist nur z. T. in ihre Ionen $H^+ + CH_3COO^-$ gespalten, ein nicht unbeträchtlicher Teil befindet sich undissoziiert in Lösung. Versucht man diese schwache Säure mit Natronlauge zu neutralisieren, so bildet sich Natriumacetat, das nahezu vollständig in $Na^+ + CH_3COO^-$ gespalten ist, und undissoziiertes H_2O . Durch Wechselwirkung mit den immer vorhandenen Ionen des Wassers bildet sich aus dem Acetat und dem H^+ des Wassers undissoziierte Essigsäure, während die freien OH^- Ionen des Wassers restieren. Die Konzentration der H^+ nimmt daher von Anfang an ab. In gleichem Maße wie die freien Ionen der schwachen Säure durch den Neutralisationsvorgang abgefangen werden, tritt eine Spaltung

des undissoziierten Anteils ein. Es nimmt also von Anfang an bei der Neutralisation der Essigsäure mit Natronlauge die Wasserstoffionenkonzentration nicht ruckweise sondern allmählich ab bis die neutrale Reaktion erreicht ist. Erst nach dem Durchlaufen dieses breiten Gebietes bewirkt ein weiterer Zusatz von Natronlauge ein rasches Ansteigen auf hohe p_H Werte. Die Salze

Säure die betreffende schwache Säure in Freiheit gesetzt wird welche nur zu T dissoziiert ist und dadurch nur einen allmählichen Anstieg der H^+ nach der sauren Seite zuläßt.

Diese abstoppende Wirkung der Salze schwacher Säuren gegen die Einwirkung starker Säuren und Laugen heißt man Pufferung. Je mehr Salze schwacher Säuren in einer Lösung vorhanden sind desto verzögerter kommt der Zusatz einer stark dissoziierten Säure im Falle des p_H zum Ausdruck. Eine Pufferlösung kann auch sehr stark verdünnt sein ihre Pufferwirkung hängt nicht von der absoluten Menge sondern nur von den molaren Mengenverhältnissen der beiden Puffersubstanzen zueinander ab.

Puffergemische (phosphorsaure citronensaure essigsäure und borsaure Salze Glykokoll) haben nicht nur für die Durchführung der Bestimmungen der H^+ Konzentration mit der Indikatorenmethode Bedeutung. Puffergemische sind auch in allen Flüssigkeiten des Organismus vorhanden und spielen hier an den Orten des Zellstoffwechsels wo trotz starker Umsetzungen die lokale Reaktion d. h. das p_H konstant gehalten werden muß eine Rolle.

Puffer
substanzen
der Säfte

Die wichtigsten Puffersubstanzen der Körpersäfte sind die Salze der Kohlensäure mit verschiedenen Kationen in erster Linie das Natriumbicarbonat ferner das primäre und sekundäre Natriumphosphat auch organische Substanzen mit nicht ausgesprochener Säurenatur wie das Hämoglobin und die Eiweißkörper.

Pufferung der Gewebssäfte verschlechtern und dadurch Krankheitserscheinungen hervorrufen können.

Um die Titration einer gepufferten Lösung im Gegensatz zu einer ungepufferten Lösung zu veranschaulichen sei das Beispiel des Magensaftes gewählt. Titriert man reine Salzsäure der gleichen Konzentration wie im Magensaft ($p_H = 2$) mit Natronlauge so springt das p_H plötzlich beim Neutralitätspunkt auf $p_H = 12$. Alle Indikatoren schlagen bei dieser Titration fast gleichzeitig

Absättigung dieser als Puffer wirkenden Säuren kommt auch hier bei der Titration nach der alkalischen Seite bei $p_H = 8$ mit Phenolphthalein als Indikator zustande.

Eine der wichtigsten Konstanten des Organismus ist die Aufrechterhaltung eines gleichbleibenden p_H an den Orten des Zellstoffwechsels und in den Säften.

Reguliert von den
konstanten p_H
im Organismus

Englische und amerikanische Untersucher leisteten zur Aufklärung dieser komplizierten Regulationen die Pionierarbeit. Von deutschen Untersuchern waren es vor allen Dingen Michaelis und Rona, die methodisch und H. Straub

gezeichnete Regulationen verfügen um vor einer Sauerung geschützt zu sein und sein p_H konstant zu erhalten. Der Regulationsmechanismus ist bei der Wichtigkeit dieses Vorganges nicht eingelenig angelegt sondern vollzieht sich auf den verschiedensten Wegen: erstens durch die Atmung und den Abtransport von Kohlensäure, zweitens mittels Puffersubstanzen und drittens durch die Niere, welche imstande ist sauren und alkalischen Harn zu bereiten und dadurch sowohl H^+ wie OH^- zu entfernen. Einen größeren Anteil an der Regulation hat auch die Haut.

Das Atemzentrum in der Medulla oblongata bewirkt die Koordination der entsprechenden Muskelbewegungen der Atmung. Periodische Erregungen gehen vom Atemzentrum zu den motorischen Neuronen der spinalen Segmente des Rückenmarkes weiter. Das Atemzentrum wird wie alle nervösen Zentren auch durch zentrifugale nervöse Reize beeinflusst. Derartige nervöse Reize dürften in erster Linie von der Lunge aus aber auch von anderen Organen aus dem Atemzentrum auf afferenten Bahnen zustromen. Parallel zu diesen nervösen Reizen geht der humorale Reiz des strömenden Blutes. Früher glaubte man es wäre der Sauerstoffgehalt des Blutes welcher den konstanten Reiz für das

Regulation der
Funktion der
Atmung

und Grundes zu viel ist nicht die Kohlensäurespannung des Arterienblutes bewirkt wird. Haldane und Priestley¹ konnten fernerhin zeigen daß die CO_2 Spannung in den Lungenalveolen der CO_2 Spannung des Arterienblutes gleichzusetzen ist. Das venöse Blut gelangt nämlich nicht direkt zum Atemzentrum.

Die Alveolen seinerseits sind mit dem venösen Blut durch die Lungenarterie verbunden. Der CO_2 Gehalt der Alveolarluft durch Diffusion zu, das die Lunge verlassende arterialisierte Blut hat die gleiche erhöhte CO_2 Spannung. Die Folge wird sein daß das überschüssige

wirksam für die Atmungsregulation nicht die CO_2 als solche ist sondern daß es die im wesentlichen durch die CO_2 bestimmte Gesamtsäureität des Blutes ist auf welche das Atemzentrum anspricht. Winterstein² hat als erster diese Überlegungen dahin formuliert daß nicht die Kohlensäurespannung als solche sondern die aktuelle Reaktion des Blutes d. h. die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes den wahren Reiz des Atemzentrums ausmacht (Reaktionstheorie).

Beziehungen
der kompensierten
und dekompen-
sierten
Acidose und
Alkalose zur
Alkalireserve

bestimmten Alkalireserve (s S 317) In dem Feld des normalen Bezirkes der Kohlensäurebindungskurve wird in dem obigen Diagramm durch die Wasserstofflinien $p_H = 7,5$ und $p_H = 7,3$ der eukapnische Bezirk der normalen Artenpunkte begrenzt, dem auf der Abszisse die abgemessenen CO_2 -Spannungen von 35–45 mm Hg entsprechen. Die außerhalb dieses Bezirks gelegenen Punkte zeigen einen pathologischen Zustand des Blutes an. Verläuft die Bindungskurve

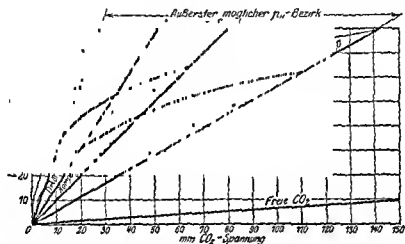


Abb 45 (aus Straub Erg inn Med 25 1924)

liegt zwar oberhalb des normalen Bezirks aber zwischen den Linien normaler Wasserstoffzahlen Dieser Zustand entspricht einem kompensierten Alkali

dekompensiertem Alkalüberschuß oder echter Alkalosis Ist durch unzureichende Ventilation die CO_2 Spannung auf abnorm hohe Werte angestiegen ohne daß gleichzeitig entsprechende Mengen Alkali dem Blut zugeführt werden so liegt der Arterienpunkt oberhalb des Unterrandes des normalen Bindungsbezirks und rechts vom normalen Reaktionsbezirk Es resultieren zu saure Werte die in diesem Falle durch die CO_2 allein hervorgerufen werden (dekompensierter CO_2 Überschuß) Man sieht daß man mit

Eintragen des Arterienpunktes sofort eine des Säurebasengleichgewichts im Blut meisten der auf Grund des Diagramms m

sachlich
in dem c
Atmungs
stellung

punktion ist die Voraussetzung für die Unterscheidung der verschiedenen Formen der Atemstörung die durch eine Verschiebung des Säurebasengleichgewichts ausgelöst werden

Einfluß der
Nahrung auf die
 CO_2 Spannung

Schon unter physiologischen Bedingungen zeigt sich daß die Atmungs-
tätigkeit ein wichtiger Faktor in der Regulation des Mineralstoffwechsels ist
Die Nahrungsaufnahme und die Verdauung bedingt eine erhebliche Verschiebung
in dem Säuren Basen Gleichgewicht des Organismus Im Magen werden plötzlich
große Mengen von sauren Valenzen abgegeben die sich in dem p_H des Magen
saftes nach einem Probefrühstück von 1.77 ausdrücken Im Darm ist zwar die
Reaktion nicht erheblich nach der alkalischen Seite verschoben jedoch sehen
wir auch hier daß sich
 p_H von 7.7 im Durchschnitt
durch die Sekretion der
setzen der Resorption n
Nahrungspaltprodukte

von Porges⁷ und seinen Mitarbeitern mitgeteilt die eine Erhöhung der CO_2
Spannung im venösen Blute fanden Straub⁸ und seine Mitarbeiter unter
suchten die CO_2 Spannung im arteriellen und venösen Blut Sie fanden daß
nach dem Frühstück und nach dem Mittagessen die CO_2 Spannung etwa eine

der Salzsäureproduktion des Magens der Anstieg der CO_2 Spannung ausfällt
während er bei Hyperacidität verstärkt ist Es ist nahelegend daß hier die Art
der die akti
in den Magen und trotz Abwanderung alkalischer Valenzen in den Darm kon-
stant Die Regulation geschieht durch die Pufferung des Blutes und durch die
Nierentätigkeit Auf letztere Momente soll später eingegangen werden

verschoben

Richtung

der CO₂ St

das Gleichgewicht herzustellen. CO₂ Spannungskurve und Urinsekretion verlaufen parallel. Im Schlafe ist die Kohlensäure die wesentliche saure Valenz, die im Körper zurückbleibt. Das Atemzentrum schläft d. h. es reagiert untermotisch während die Niere wie im wachen Zustande in der ursprünglichen Richtung tätig ist, indem sie basische Valenzen zur Neutralisation der zurückgehaltenen Kohlensäure zu retinieren trachtet und gleichzeitig saure mit dem Harn ausscheidet. Durch eine Reihe von Untersuchungen konnten Straub¹⁰ und Emdres¹¹ festlegen, daß der Anstieg der CO₂ Spannung im Schlafe nicht

puffer nach der sauren Seite herbeigeführt wird.

Die entgegengesetzten Verhältnisse wie im Schlafe wurden bei Erregungszuständen von mehreren Autoren beobachtet. Beckmann und Straub¹² haben festgestellt, daß bei Erregungszuständen und CO₂ Spannung

im Z

Kohl

die g

cierten künstlicher Atmung. Diese Autoren glauben, daß durch die Abnahme

der CO₂ S

verfolgt

ley¹³ fan

verschiede

widersprechenden Verhältnisse zu klären und fanden in Selbstversuchen, daß die CO₂ Spannung bei den untersuchten Personen sich in verschiedenen Jahreszeiten individuell verschieden verhält, während einer der Untersuchten analog den anderen Forschern keine Steigerung der CO₂ S

Einfluß der
Temperatur

Die CO₂ St. im Blut und die Atmung zeigten eine gleiche Höhenlage der Bindungskurve mit den Jahreszeiten. Im Mai lag die Bindungs

kurve im unteren Bezirk im September nahe dem oberen Rande mit dem entsprechenden Anstieg der Alkalireserve. In verschiedenen Orten verschiedene CO_2 Bindungskurve in der Atmungsregulation ausgeglichen. Die meisten CO_2 Bindungskurve dem Zeitpunkte nach auch die tiefsten Werte der CO_2 Spannungen in der Alveolarluft entsprechen so daß das p_{H} des Blutes konstant bleibt. Es zeigte sich nun in den Versuchen von Straub¹⁰ daß die Wasserstoffzahlen des Arterienblutes zwar nur innerhalb ganz geringer Grenzen schwanken aber bei keiner Versuchsperson als konstant anzusehen sind. Straub gibt Schwankungswerte der reduzierten Wasserstoffzahl von p_{H} 7.4—7.28 an. Trotzdem bei dem Abfall der Bindungskurve gleichsinnig ging reichte die Regulation des Atemzentrums nicht aus um das p_{H} konstant zu erhalten. Das Blut war im Frühjahr saurer als im Herbst. Straub schließt aus seinen Versuchen daß die jahreszeitliche Schwankung des p_{H} im Blute das Primäre ist und die Reaktion des Atemzentrums auf diese Veränderung individuell verschieden sein kann. Obwohl die Versuche von Straub und seinen Mitarbeitern über die Ursache der Jahreschwankungen des Säuren Basen Haushaltes im Blut keinen Aufschluß geben so scheint doch diese Feststellung für die klimatologischen Einflüsse auf den Organismus — für die man bisher gar keine Handhabe hatte — einen Hin

weis zu geben. Vielleicht konnte hier das individuell verschiedene Ansprechen des Einzelindividuums auf Witterungsschwankungen eine Deutung finden.

Bergkrankheit

Daß die Verhältnisse der klimatischen Einflüsse und der Höhenlage nicht nur vom Standpunkte der CO_2 Spannung und der p_{H} Verschiebung im Blut beurteilt werden dürfen zeigt der Spezialfall der Bergkrankheit. Die Bergkrankheit äußert sich in Schwindel, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerz, Ohrenschmerzen, Hypernöse bei Anstrengungen psychisch. Zweifelloß ist in den Höhen in welchen die Bergkrankheit entsteht entsprechend dem niederen atmosphärischen Druck auch die Kohlensäurespannung erniedrigt. Je höher man steigt desto niedriger ist die CO_2 Spannung.

des Atemzentrums erklärt werden kann. Im Gegenteil das Atemzentrum reagiert auf die annähernd normale CO_2 Spannung des Blutes normal ohne daß die verringerte O_2 Spannung des Blutes primär eine Einwirkung auf die Atmung auszuüben vermag. Der geringere Sauerstoffgehalt der Atmosphäre kann das Sauerstoffbedürfnis bei normaler Atmung nicht befriedigen es bleibt infolge der ungenügenden Sauerstoffaufnahme eine Sauerstoffmangelzustand. Die Wirkung dieser Produkte auf das Nervensystem ist stärker als ihre erregende Wirkung auf die Atmung.

6

1

gehen der O_2 Spannung des Blutes hervorgerufen ist nicht automatisch eine Hyperventilation einsetzen wurde.

Atmung bei Arbeit heißt man *Arbeits dyspnoe*. Sie ist der selbsttätige Reaktionsvorgang auf die durch endogene Vorgänge vermehrte Kohlensäurebildung. Bei gesunden Menschen genügt dieser Regulationsmechanismus um die Wasserstoffzahl des Blutes konstant zu erhalten. Der gleiche Vorgang wird ausgelöst wenn man künstliche Gasgemische atmen läßt die mehr CO_2 enthalten als atmosphärische Luft. Die *Arbeits dyspnoe* wird dadurch noch vertieft daß auch der Blutpuffer durch überreichliche Säureproduktion bei der Muskelarbeit in Anspruch genommen wird. Die auftretende Fleischmilchsäure nimmt einen nicht geringen Grad des Natriumbicarbonatpuffers in Anspruch und verursacht dadurch eine Verringerung der Alkalireserve eine Hypokapnie des Blutes.

Die Voraussetzung für einen konstanten Austausch der CO_2 Spannung des Arterienblutes mit der atmosphärischen Luft ist eine normale Beschaffenheit des Lungengewebes. Ist der Gasaustausch im Lungengewebe durch eine Erkrankung der Alveolen sei es durch entzündliche Vorgänge sei es durch Veränderungen des Lungengewebes mechanischer Art gestört so wird das Gleichgewicht der CO_2 Spannung der Alveolarluft mit dem Arterienblut eine Beeinträchtigung erfahren sofern nicht das restierende intakte Lungengewebe einen Ausgleich zu schaffen vermag. Kann dieses Gleichgewicht nicht durch das

Pulmonale
Dyspnoe

eventuell sogar niedriger als sie in der Norm zu sein pflegt. Die Wasserstoffionenkonzentration des Arterienblutes kann bei dieser Form der Dyspnoe normal sein wenn es durch vermehrte Atmung gelingt die alveolare Kohlensäurespannung so weit herabzusetzen daß trotz der Störung des Gasaustausches in den Lungen die arterielle CO_2 Spannung normal ist. Kann die Atmung diese regulatorische Funktion nicht genügend erfüllen so wird die CO_2 Spannung des Arterienblutes zu hohe Werte zeigen da der Blutpuffer bei gegebenem Bicarbonatgehalt die vermehrte Kohlensäure nicht ausregulieren kann. Die Folge bei

ist ein Anstieg der H^+ Konzentration im Blut unter Umständen bei Anstieg von CO_2

steigende H^+ Konzentration die nicht immer mit der H^+ Konzentration des Blutes gleichzusetzen wäre und ihr unter Umständen nicht parallel zu gehen brauche. Veranlaßte Straub¹⁹ das klinische Bild einer centrogenen Dyspnoe aufzustellen. Winterstein^{2,3} versuchte zu zeigen daß örtliche Störungen des Gasaustausches zwischen Gewebe und Blut vorkommen. Liegen derartige

ortliche Störungen der Gewebsatmung im Zentrum selbst vor, so kann trotz normaler Reaktion des Blutes die Reaktion im Atemzentrum selbst nach der sauren Seite verschoben sein und dadurch eine vermehrte Tätigkeit ausgelöst werden. In dem Fall der reinsten centrogenen Dyspnoe wurden wir bei normaler CO_2 Spannung des Blutes eine übermäßige Lungenventilation bekommen und dadurch eine Ausschwemmung der Kohlensäure mit einer Verschiebung der Blutreaktion nach der alkalischen Seite resultieren sehen. Die centrogene Dyspnoe ist dahin zu definieren, daß bei abnorm niedriger CO_2 Spannung in den Alveolen und im Arterienblut eine normale Alkalreserve und Eukapnie des Blutes besteht während die H^+ Konzentration des Blutes sich nach der alkalischen Seite verschiebt. Die centrogene Dyspnoe findet sich bei Erkrankungen der Hirngefäßanatomischer und funktioneller Natur. Auch bei Nierenkranken konnte die Dyspnoe auf derartige Störungen im Atemzentrum zurückgeführt werden. Letzten Endes sind die bereits besprochenen Formen von abnormer Atmungsregulation im Schlafe und bei Aufregungszuständen auch zentraler Natur, da man bei diesen Formen eine unterschwellige Einstellung des Atemzentrums annimmt. Gewisse Formen der Atmungsstörung mit periodischen Schwankungen (Cheyne Stokesache und Kußmaulsche Atmung) dürften zum Teil auch durch abnorme Verhältnisse der Blutversorgung des Atemzentrums erklärt werden können. Jedoch liegen die Verhältnisse hier zweifellos komplizierter, da bei diesen periodischen Atemstörungen sowohl Sauerstoffmangel als auch das Auftreten abnormer Stoffwechselprodukte den normalen Reiz für das Atemzentrum, die Kohlensäure überwiegen. Haldane vergleicht die Rolle der Kohlensäure bei der normalen Atmung mit dem Schwungrad einer Dampfmaschine, das den gleichmäßigen Gang der Maschine gewährleistet. Wird der Gang des Schwungrades durch andere Kräfte ungleichmäßig, so erfolgt die Bewegung stoßweise. Vermögen andere Vorgänge den ständig gleichlaufenden Reiz der Kohlensäure zu übertönen, so erfolgt die Atmung ruckweise und unregelmäßig. Dieses Bild ist zwar sehr anschaulich, es gibt aber über die letzten Ursachen der periodischen Atmung keinen eindeutigen Aufschluß.

Cheyne
Stokes und
Kußmaul
Atmung

Kardiale
Dyspnoe

Als kardiale Dyspnoe bezeichnet man eine Form von Kurzatmigkeit, die ebenfalls durch eine Störung des Gasaustausches in den Lungen durch Stauungserscheinungen in dem Lungengewebe, verursacht sein kann. Straub²⁰ stellt die pulmonale Komponente der kardialen Dyspnoe nicht in den Vordergrund, sondern versucht nachzuweisen, daß bei der kardialen Dyspnoe noch andere Faktoren für die Überventilation in Frage kommen. In erster Linie sucht er auch für die kardiale Dyspnoe Störungen im Atemzentrum selbst heranzuziehen und sie als Spezialfall einer „centrogenen Dyspnoe“ hinzustellen. Die hohe CO_2 Spannung des Venenblutes bei kardialer Stauung treibt auch die CO_2 Spannung des Gewebes in die Höhe, so daß Straub die Vorstellung für gangbar hält, daß auch im Atemzentrum selbst eine Kohlensäurestauung stattfindet und eine zentrale Dyspnoe auslöst. Bei der kardialen Dyspnoe findet man eine Kohlen-säurestauung nicht nur im Atemzentrum sondern in allen Geweben durch den verlangsamten und ungenügenden Blutumlauf, so daß es allenthalben zu einer Verschiebung der Gewebsreaktion nach der sauren Seite kommen dürfte. Die

le Zirkulation zu
und glaubt daß
ure Stoffwechsel
hen und dadurch

neben der Verschiebung nach der sauren Seite durch die Kohlensäureanreicherung auch eine Verminderung der Alkalreserve herbeiführen. Man muß also zur

Erklärung der kardialen Dyspnoe eine pulmonale eine cerebrale und eine hamatogene Ursache heranziehen

Bevor wir auf die hamatogenen Ursachen der Dyspnoe näher eingehen, müssen wir uns den Mechanismus veranschaulichen, mit dem das Blut in der Lage ist, eine Verschiebung der H^+ -Konzentration hintanzuhalten und um gleichsinnig mit der Atmung die Konstanz des p_H des Blutes zu gewährleisten.

Es ist schon lange bekannt, daß der Zusatz von verhältnismäßig großen Mengen Säuren oder Laugen zu Blut oder Plasma im Gegensatz zum Verhalten des Wassers

berbeiführt

Erweißgehalt

Vorganges blieb aber unklar bis die Gesetze der elektrolytischen Dissoziation auf das Blut Anwendung fanden

Wir haben bereits im Anfang dieses Kapitels besprochen daß Lösungen die Salze schwacher Säuren mit starken Basen enthalten bei Zusatz erheblicher Säure und Laugenmengen nur geringe Veränderungen im p_H erfahren und Puffer (Sorensen²¹) genannt werden eine Wirkung die in der ursprünglichen Bezeichnung Tampons ausgezeichnet zum Ausdruck gebracht wird aus der vorstell

und sei

mit der

Umsatz

daß die im Stoffwechsel entstehenden sauren und basischen Produkte die Blutflüssigkeit in ihrer konstanten Reaktion bedrohen. Zweifellos ist die Atmung mit ihrer Fähigkeit große Mengen Kohlensäure abzugeben und dadurch dem Blut saure Valenzen zu entziehen der wirksamste Regulator und die größte Sicherheitsvorrichtung um die Konstanz der aktuellen Reaktion, des Gleichgewichtes zwischen H^+ und OH^- Ionen im Blute zu gewährleisten. Hierbei spielt die Kohlensäure nicht nur die Rolle eines nutzlosen Abbauproduktes sondern eines selbsttätigen Regulators der den Ausgleichsmechanismus durch seine Einwirkung auf das Atemzentrum auslöst. In einer grundlegenden Arbeit zeigte H. H. Meyer²² daß das Maß der Sauerung nicht wie dies Walter²³, ein Schüler Schmiedebergs angibt allein von dem Kohlensäuregehalt des Blutes in seiner Relation zur Atmung Temperatur und Barometerstand abhängig ist sondern in weitestgehendem Maße vom Blute selbst beeinflusst wird und von

id deren
Puffer

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80 81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 149 150 151 152 153 154 155 156 157 158 159 160 161 162 163 164 165 166 167 168 169 170 171 172 173 174 175 176 177 178 179 180 181 182 183 184 185 186 187 188 189 190 191 192 193 194 195 196 197 198 199 200 201 202 203 204 205 206 207 208 209 210 211 212 213 214 215 216 217 218 219 220 221 222 223 224 225 226 227 228 229 230 231 232 233 234 235 236 237 238 239 240 241 242 243 244 245 246 247 248 249 250 251 252 253 254 255 256 257 258 259 260 261 262 263 264 265 266 267 268 269 270 271 272 273 274 275 276 277 278 279 280 281 282 283 284 285 286 287 288 289 290 291 292 293 294 295 296 297 298 299 300 301 302 303 304 305 306 307 308 309 310 311 312 313 314 315 316 317 318 319 320 321 322 323 324 325 326 327 328 329 330 331 332 333 334 335 336 337 338 339 340 341 342 343 344 345 346 347 348 349 350 351 352 353 354 355 356 357 358 359 360 361 362 363 364 365 366 367 368 369 370 371 372 373 374 375 376 377 378 379 380 381 382 383 384 385 386 387 388 389 390 391 392 393 394 395 396 397 398 399 400 401 402 403 404 405 406 407 408 409 410 411 412 413 414 415 416 417 418 419 420 421 422 423 424 425 426 427 428 429 430 431 432 433 434 435 436 437 438 439 440 441 442 443 444 445 446 447 448 449 450 451 452 453 454 455 456 457 458 459 460 461 462 463 464 465 466 467 468 469 470 471 472 473 474 475 476 477 478 479 480 481 482 483 484 485 486 487 488 489 490 491 492 493 494 495 496 497 498 499 500 501 502 503 504 505 506 507 508 509 510 511 512 513 514 515 516 517 518 519 520 521 522 523 524 525 526 527 528 529 530 531 532 533 534 535 536 537 538 539 540 541 542 543 544 545 546 547 548 549 550 551 552 553 554 555 556 557 558 559 560 561 562 563 564 565 566 567 568 569 570 571 572 573 574 575 576 577 578 579 580 581 582 583 584 585 586 587 588 589 590 591 592 593 594 595 596 597 598 599 600 601 602 603 604 605 606 607 608 609 610 611 612 613 614 615 616 617 618 619 620 621 622 623 624 625 626 627 628 629 630 631 632 633 634 635 636 637 638 639 640 641 642 643 644 645 646 647 648 649 650 651 652 653 654 655 656 657 658 659 660 661 662 663 664 665 666 667 668 669 670 671 672 673 674 675 676 677 678 679 680 681 682 683 684 685 686 687 688 689 690 691 692 693 694 695 696 697 698 699 700 701 702 703 704 705 706 707 708 709 710 711 712 713 714 715 716 717 718 719 720 721 722 723 724 725 726 727 728 729 730 731 732 733 734 735 736 737 738 739 740 741 742 743 744 745 746 747 748 749 750 751 752 753 754 755 756 757 758 759 760 761 762 763 764 765 766 767 768 769 770 771 772 773 774 775 776 777 778 779 780 781 782 783 784 785 786 787 788 789 790 791 792 793 794 795 796 797 798 799 800 801 802 803 804 805 806 807 808 809 810 811 812 813 814 815 816 817 818 819 820 821 822 823 824 825 826 827 828 829 830 831 832 833 834 835 836 837 838 839 840 841 842 843 844 845 846 847 848 849 850 851 852 853 854 855 856 857 858 859 860 861 862 863 864 865 866 867 868 869 870 871 872 873 874 875 876 877 878 879 880 881 882 883 884 885 886 887 888 889 890 891 892 893 894 895 896 897 898 899 900 901 902 903 904 905 906 907 908 909 910 911 912 913 914 915 916 917 918 919 920 921 922 923 924 925 926 927 928 929 930 931 932 933 934 935 936 937 938 939 940 941 942 943 944 945 946 947 948 949 950 951 952 953 954 955 956 957 958 959 960 961 962 963 964 965 966 967 968 969 970 971 972 973 974 975 976 977 978 979 980 981 982 983 984 985 986 987 988 989 990 991 992 993 994 995 996 997 998 999 1000 1001 1002 1003 1004 1005 1006 1007 1008 1009 1010 1011 1012 1013 1014 1015 1016 1017 1018 1019 1020 1021 1022 1023 1024 1025 1026 1027 1028 1029 1030 1031 1032 1033 1034 1035 1036 1037 1038 1039 1040 1

1

11

2

2

2

pufferwirkung kommt aus diesem Grunde dem Vollblut zu und nicht dem Plasma oder Serum, eine Tatsache, auf die bereits Zuntz in einem grundlegenden Versuch hingewiesen hat. Zuntz leitete Kohlensäure einerseits durch Serum und

mehring der Alkalreserve hervorruft. Da das Hamoglobinnatrium eine außerordentlich schwache Säure enthält, kann ähnlich wie in diesem Beispiel die Kohlensäure auch die Milchsäure das Kation an sich reißen und zur Bildung von undissoziiertem Hamoglobin und schwach alkalisch reagierendem, dissoziiertem Natriumlactat führen. Die große Menge von Milchsäure, die bei der Muskelarbeit anfallt, kann auf diese Weise paralysiert werden, indem sie teils durch den Bicarbonat und teils durch den Eiweiß- und Hamoglobinpuffer ohne Veränderung der aktuellen Reaktion ausgeglichen wird. Diese ausgezeichnete Wirkung des Blutpuffers drückt sich am besten in dem geringen Unterschied des p_H des arteriellen und des venösen Blutes aus. Das p_H im venösen Blut ist nur um 0,02 kleiner als im arteriellen Blut, obwohl die ganzen Stoffwechselvorgänge in den Organen mit ihrer gewaltigen Produktion an Kohlensäure und sauren Zwischenprodukten zwischen arteriellem und venosem Blute liegen. Dieser außerordentlich kleine Unterschied im p_H wird erst völlig klar, wenn er als Bruchteil der tatsächlichen H^+ Konzentration ausgedrückt wird. Es würde einen Unterschied von einem Milliardstel Gramm H^+ pro Liter ausmachen. Dieses unvorstellbare Maß gibt einen Begriff, auf welche minimalsten Differenzen die nervösen Regulationsorgane eingestellt sind.

Verschiebungen
innerhalb des
Puffersystems
bei krankhaften
Zuständen

Die Pufferungsvorgänge im Blute können unter krankhaften Bedingungen in der Zusammensetzung Verschiebungen erfahren, die zu klinisch greifbaren und zu diagnostisch wichtigen Unterscheidungen führen können. Zum Verständnis dieser Vorgänge wollen wir uns immer gegenwärtig halten, daß die Verschiebung der aktuellen Reaktion, eine Acidose oder Alkalose des Blutes nur in den allerseltensten Fällen meist nur kurz vor dem Tode, stattfindet, daß aber bei konstanter aktueller Reaktion Verschiebungen innerhalb des Puffersystems nach der alkalischen oder sauren Seite bei krankhaften Vorgängen sehr wohl in Erscheinung treten können. Der alte Begriff der Acidose für die Zustände bei Vergiftung mit Säuren und bei diabetischem Koma sind im strengen Sinne des Wortes nicht mehr haltbar, da eine Änderung der H^+ Konzentration nur in Ausnahmefällen statthat und auch die Sauerung lediglich in einer Verschiebung des Blutpuffers sich kundtut. Es sei zunächst auf die Entwicklung des Begriffes der Acidose und Alkalose eingegangen.

Acidose
Alkalose

Die Wasserstoffzahl des arteriellen Blutes ist bei konstanter Kohlensäurespannung nur dann normal, wenn der freien Kohlensäure eine entsprechende Konzentration von Bicarbonat gegenübersteht. Sobald der Bicarbonatgehalt des Blutes vermindert ist, entsteht trotz normaler Kohlensäurespannung eine zu hohe H^+ Konzentration und eine Abdrängung der Reaktion nach der sauren Seite. Es muß durch die Atmungsregulation die Kohlensäurespannung im Arterienblut erniedrigt werden, um die Wasserstoffzahl konstant zu erhalten. Es ist verständlich, daß bei dieser Art der Kompensation die Kohlensäurespannung in den Alveolen und im Blute niedrig ist und als Ausdruck eines verminderten Bicarbonatgehaltes angesehen werden muß. Das Wesentliche des Rückganges an Bicarbonaten ist der Verlust des Alkalis, das im Körper zum Ausgleich saurer Valenzen dauernd zur Verfügung stehen muß. Man spricht daher seit Jaquet²²

von einer Alkalireserve die gleichsinnig ist mit der Höhe des Bicarbonatgehaltes. Die Alkalireserve wird vermindert sobald organische Säuren in abnormer Menge im Stoffwechsel entstehen und das Alkali aus dem Bicarbonat wegnehmen (Diabetes). Ein gleicher Zustand der verminderten Alkalireserve tritt aber auch ein wenn basische Valenzen in großer Menge durch die Nieren oder den Darm ausgeschieden werden. Einer Verminderung der Alkalireserve muß ein Absinken der Kohlensäurespannung im Blut parallel gehen um die Konstanz der aktuellen Reaktion des Blutes aufrechtzuerhalten. Es ist daher verständlich daß trotz der geringen Kohlensäurespannung bei gleichzeitig erniedrigter Alkalireserve die Kohlensäurebindungskurve erniedrigt ist.

Verkwürdigerweise finden wir den gleichen Zustand des Blutpuffers auch aus der entgegengesetzten Ursache. Wird zuviel Kohlensäure durch primäre Hyperventilation abgedunstet (Hochgebirge nervöse Hyperpnoe) so muß zur Abwehr einer alkalischen Blutreaktion d. h. zur Aufrechterhaltung des Verhältnisses freier zu gebundener Kohlensäure Alkali durch die Nieren ausgeschieden werden. Dieser Zustand der kompensierten Alkalose hat die gleiche Blutzusammensetzung zur Folge wie wir sie bei einer kompensierten Acidose antreffen. Herabsetzung der Kohlensäurespannung der Alveolarluft Absinken der Kohlensäurebindungskurve verminderte Alkalireserve. Aus dieser Tatsache erhellt daß die Analyse des Blutpuffers allein in manchen Fällen nicht genügt, um die Ursache der Verschiebung der Säuren-Basen-Gleichgewichte aufrecht erhaltenden Puffersubstanzen zu erkennen. Liehtnitz und Mainzer¹¹ wiesen darauf hin daß in solchen Fällen die Analyse des Harnes den richtigen Finger zeigt. Bei der kompensierten Acidose sucht der Körper dem Verlust des Alkalis dadurch vorzubeugen daß er die Säuren als Ammoniumsalze ausscheidet. Gleichzeitig versucht er soweit die Nieren gesund sind die Fähigkeit der Niere die H^+ Ionen des Blutes zu konzentrieren d. h. einen stark sauren Harn auszuscheiden zur Einsparung des Alkalis heranzuziehen. Wir haben also bei der kompensierten Acidose eine hohe Ausscheidung von Ammoniumsalzen bei stark saurem Urin zu erwarten bei der kompensierten Alkalose hingegen ist keine vermehrte Ausscheidung von Ammoniumsalzen vorhanden und die Urinreaktion wird durch die durch die Kompensation nötige Abgabe von Alkali nach der alkalischen Seite verschoben.

Die Vorgänge in der Verschiebung des Blutpuffers bei Sauerung und Alkalinisierung wurden zuerst bei den experimentellen Vergiftungen mit Säuren und

Experimentelle
Säurevergiftung

Symptome der Säurevergiftung sind Steigerung der Atemfrequenz allmählich

zehnten Teil über Normalwerte
mit Salzsäure wie auch mit
der Kohlensäurespannung ab-
herabgesetzt ist. Jaquet¹² fügte diesen Beobachtungen bei den Säurevergiftungen

gen noch das dritte wichtige Charakteristikum des Blutes hinzu daß im Blute ein großer Teil des Alkalis verschwindet Die Regulationsvorgänge des Organismus bei experimenteller Saurevergiftung drücken sich aus in Überventilation mit konsekutiver Herabsetzung der H^+ -Konzentration im Blute durch Absinken der H^+ -Konzentration nach der sauren Seite verschoben und es kommt zu einer wirklichen Sauerung Nach dem Vorschlag von Winterstein sprechen wir hier von einer echten Sauerung einer Hypertonie des Harns von einer Herabsetzung der Alkalireserve bei der Salzsäure als auch bei der Phosphorsäurevergiftung konstant erhalten und der Zustand kompensiert werden Gelingt die Kompensation nicht so wird die H^+ -Konzentration nach der sauren Seite verschoben und es kommt zu einer wirklichen Sauerung Nach dem Vorschlag von Winterstein sprechen wir hier von einer echten Sauerung einer Hypertonie des Harns von einer Herabsetzung der Alkalireserve bei der Sauerung trifft also nur für bei Vergiftung mit starken Mineralen dem Exitus statthat da der Organismus durch die besprochenen Regulationsvorgänge nicht früher verbunden r Sauerung

permentelle
Laugen
vergiftung
der Alkalireserve) zu tun
Das Spiegelbild der
kompensatorisch die
Atmungsgröße sinken
setzung der Ventilation:

Respirationsgröße genügt
hohe zu treiben Auch die
Die Regulation durch die

Nieren erfolgt leichter als bei der Saurevergiftung Valenzen ständig Säuren zu Gebote stehen
peutische Injektionen von Natriumhydrogencarbonat beim Menschen sehr leicht kompensiert werden ohne daß die Wasserstoffzahl des Blutes sich merklich verändert
Für die Erklärung von Krankheitsbildern hat die experimentelle Saurevergiftung weit größere Bedeutung als die experimentelle Laugenvergiftung Die bereits angeführten Untersuchungen der Schmiedeberg Schuler Haller vorden³⁰ und Walter³¹ veranlaßten Naunyn³² das Wesen der diabetischen Intoxikation als Saurevergiftung zu erklären Diese Lehre von der diabetischen Acidose wurde durch die Schuler Nannyns noch vertieft indem sie zeigen konnten daß tatsächlich beim Diabetiker abnorme Säuren im Blute auftreten

beschriebenen großen Atmung des Diabetikers die allmählich in Atemverflachung übergeht außerordentliche Ähnlichkeit Die von der Naunynschen Schule

fähigkeit des Diabetikerblutes in gleicher Weise wie bei der Saurevergiftung stark

herabgesetzt ist. Normalzahlen für den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes sind 17 Vol.-% bei 40 mm Spannung. Beim Diabeteskranken können diese Werte

deutung und ein Wert unter 20 mm zeige an, daß ein Koma droht. Naunyn hat in seiner Annahme, daß im Blut des schweren Diabeteskranken ähnliche Ver

reaktion zu wahren

Der Organismus verfügt neben der Möglichkeit, mit der Atmung Kohlen Regulation der H. Ionen

die Urinreaktion zwischen 1×10^{-5} und 0.3×10^{-5} . Bei Belastung mit Basen kann aber auch die normale, gesunde Niere einen stark alkalischen Urin sezernieren. Die normale saure Reaktion des Urins ist durch die primären Salze der Phosphorsäure bedingt. Die Urinreaktion ist weitgehend von der Kost abhängig. Bei reiner Fleischkost kommt es infolge des Schwefel- und Phosphorgehaltes zur Ausscheidung von schwefel- und phosphorsäuren Salzen und dadurch zur Sauerung. Bei reiner vegetabilischer Kost kommt es durch Verbrennung der Alkalisalze organischer Säuren zu einem vermehrten Anfallen basischer Valenzen und dadurch zur alkalischen Regulation bei kranken Nieren

von basischen und sauren entstehen auszugleichen eine Einschränkung der produzierten zu können eintreten kann. Es ist verständlich, daß bei einem schwerkranken Ausscheidungsorgan die Funktion der Variabilität der Harnreaktion so weit eingeschränkt ist, daß die Zuwanderung saurer und alkalischer Valenzen nicht mehr genügend ausgeglichen wird, und die beiden anderen Regulations-

Befund von Jaksch³³ Diese Autoren brachten die Beobachtung der herabgesetzten Kohlensäurespannung mit der Nierenerkrankung in Zusammenhang, indem sie annahmen, daß bei schweren Nierenstörungen nicht genügend Säuren

und freier Kohlensäure zu schaffen Straub und Schlayer³⁴ stellten sogar die Frage zur Diskussion „Ist die Uramie eine Säurevergiftung?“ Wenngleich die mit dieser Frage hypothetisierte Auffassung der Uramie sich nicht als zu treffend erwiesen hat, so ist doch die von diesen Untersuchern angegebene

scheidung im Verhältnis zum Gesamtstickstoff bei schwer Nierenkranke verringert sei Diese Untersucher erkannten in klarer Weise das gegensätzliche Verhalten des Uramischen und des Komatösen Bei beiden ist die Kohlensäurespannung im Blute herabgesetzt, bei dem einen die Ammoniakausscheidung gesteigert bei dem anderen die Ammoniakabfuhr verringert Während Begun und Munzer³⁵ glauben, daß das Unvermögen des Uramischen Ammoniak mit der Niere auszuscheiden auf dem Unvermögen, Ammoniak in der Niere abzuspalten, beruhe sieht Straub³⁶ in der verringerten Ammoniakabfuhr des Uramischen eine Ausscheidungsinsuffizienz der erkrankten Niere Begun und Munzer führten Belastungsproben der erkrankten Niere mit Salzsäure aus und zeigten, daß der Nierenkranke dieses Einstromen von sauren Valenzen nicht wie der Normale durch eine momentane Ausscheidung von Ammoniak beantwortet, sondern mehrere Tage braucht, um im Urin den Zustrom der sauren Valenzen auszuscheiden und gezwungen ist, einer Säuerung des Blutes durch eine starke Verminderung ähnliches Verhalten sei Palmer³⁷, Peabody³⁸) .

bicarbonicum per os, so wird spätestens nach der zweiten Gabe der Urin gegen Lackmus alkalisch Bei Nierenkranke muß man bis zu 80 g geben, ehe Alkalinität eintritt Beckmann³⁹ suchte durch eine Probekost die Leistungsfähigkeit der Niere für die Säuren Basen Ausscheidung zu ermitteln Bei saurer Kost wird der Urin beim Nierengesunden sehr bald nach der Mahlzeit stark sauer, um wieder nach einigen Stunden zur normalen Reaktion zurückzukehren Das entsprechende Verhalten tritt nach basischer Kost ein Wir sehen bei normaler Funktion der Nieren eine außerordentliche Variationsbreite der Harnreaktion die in gewisser Analogie aber nicht Paralleltat steht zur Fähigkeit der Niere, einen konzentrierten und verdünnten Harn zu bereiten Eine schwerkranke Niere kann den Anforderungen, die eine abwechslungsreiche Ernährung, eine saure oder basische Kost, an die Variation der Harnreaktion zur Aufrechterhaltung des Säuren Basen Gleichgewichts stellt, nicht mehr nachkommen Es muß zum Ausgleich der Blutpuffer herangezogen werden, so daß die Senkung der Kohlensäurespannung im Blute dieses Unvermögen ausgleichen muß Inwieweit die Senkung der Kohlensäurespannung, die nach Angaben von Straub und Schlayer³⁴ so tief wie im Coma diabeticum sein kann, tatsächlich durch Retention abnormer Säuren bedingt ist, kann trotz großer Wahrscheinlichkeit nicht mit Sicherheit entschieden werden

Ist der Blutpuffer nicht mehr imstande, die aktuelle Reaktion des Blutes zu erhalten, so tritt bei Insuffizienz der Niere und des Blutpuffers eine Verschiebung der aktuellen Reaktion nach der sauren Seite ein, wie dies zuerst Poulton

und Ryffel⁴⁰ nach der Gleichung von Peters Barcroft durch Bestimmung der Sauerstoffsaturation gefunden haben. Diese Beobachtung wurde von verschiedenen Autoren so auch von Straub²⁹ durch Feststellung der Kohlensäurebindungskurve und Bestimmung des Arterienpunktes bestätigt. Gleichzeitige Verminderung der Alkalireserve (Hypokapnie) wurde bei den meisten Nierenkranken in den Spätstadien gefunden. Das Zustandsbild des Nierenschichtums im Blut (herabgesetzte Kohlensäurespannung Hypokapnie) mit dem Coma diabeticum so große Ähnlichkeit hat ist es außerordentlich wichtig in allen Fällen die Urnanalyse heranzuziehen sei es daß man mit Beckmann²⁹ durch verschiedene Kost die Einschränkung der Reaktionsbreite nachweist (Poikilopikrie Straub) oder indem man mit Begun und Munzer³² das Verhältnis von NH_3 zur Gesamt-N-Ausscheidung untersucht und die für die Nierenkrankung charakteristische Ammoniakverminderung feststellt. In einer neueren Arbeit haben Magnus Levy und Siebert⁴¹ auf die Verhältnisse der Ammoniakausscheidung bei chronischen Nierenkranken noch einmal besonders hingewiesen. Die gleichen Verhältnisse für die Regulation des Säuren Basen Haushaltes wie beim Nierenkranken findet man bei experimentellen Nierenschädigungen und bei operativer Einschränkung des Nierenparenchyms. Je nach dem Grade der Störung ist die Variationsbreite für die Regulation der Kompensation durch Hypokapnie erreicht auch hier so hohe Grade daß trotz der Kompensation durch Überventilation eine Verschiebung der Tod des Tieres verursacht werden kann. Seit eintreten und dadurch der Tod des Tieres verursacht werden kann.

Bei Versagen der Niere zur Aufrechterhaltung des Säuren Basen Gleichgewichtes können auch die anderen Ausscheidungsorgane Darm und Schweiß zur Ausscheidung saurer Valenzen mit herangezogen werden. Zweifelloser Durchfall und profuse Schweiß bei Nierensuffizienzerscheinungen im Sinne eines solchen Ausgleichs anzusehen. Wir wissen aber noch zu wenig über derartige Funktionen des Darmes und der Haut um ein Urteil abgeben zu können inwieweit auch diese Organe unter normalen Umständen ebenfalls an der Aufrechterhaltung der aktuellen Reaktion des Blutes mitarbeiten.

Aus diesen Ausführungen ist ersichtlich auf welche vielfältige Weise der Organismus eine seiner wichtigsten Konstanten die aktuelle Reaktion des Blutes aufrechterhalten kann. Zur Analyse einer vorliegenden Verschiebung nach der sauren oder alkalischen Seite (Hyper und Hypohydrie Hyper und Hypokapnie) ist es nun ein klares Bild zu bekommen nicht angängig nur einen der kompensierenden Faktoren zu bestimmen. Es ist dringend notwendig daß alle in Betracht kommenden Faktoren Atmung Blut und Harn untersucht werden.

Nach van t Hoff⁴² zeigen die gelösten Stoffe (unter Voraussetzung großer Verdünnung) das gleiche Verhalten wie die Gase. Es gelten daher auch für sie die Gasgesetze. Die kinetische Gastheorie nimmt an daß die Gasteilchen beim Bestreben einen möglichst großen Raum einzunehmen Druck ausüben. In umschlossenen Wänden und dadurch einen bestimmten Druck ausüben. Auch eine Flüssigkeit haben wir an Stelle der Gasteilchen die gelösten Teilchen. Auch sie üben auf die Wände des sie umgebenden Gefäßes einen Druck aus in dem sie das Bestreben haben einen möglichst großen Raum einzunehmen. Den Druck den die gelösten Teilchen auf die sie begrenzenden Flächen ausüben heißt man osmotischen Druck. Die Gase wandern vom Orte des höheren Druckes zu Orten des niedrigeren Druckes. Das gleiche Gesetz das für die Gase gilt gilt auch für die gelösten Teilchen. Hierbei ist zu berücksichtigen daß wie in den Gasgemischen auch in den Lösungsgemischen der Partialdruck des jeweiligen Ca oder des jeweils in Lösung befindlichen Stoffes maßgebend ist. Die

Es gilt in der
H Innen
konzentration
durch Darm und
Schweiß

Die Bedeutung
des osmotischen
Druckes für den Mineralstoffwechsel

Übertragung der Lehre von den Gasgesetzen auf die Druckverhältnisse in ver-
dünnten Lösungen zeigt uns eine der Triebkräfte des Flüssigkeitsstromes in den
Geweben. Der Organismus ist bestrebt in allen seinen Teilen die Konstanz des
osmotischen Druckes aufrechtzuerhalten. Die Isotonie (Isosmie) des Organi-
smus ist an die gleichbleibende Konzentration seiner mineralischen Bestandteile
gebunden, wobei ihre elektrolytische Dissoziation infolge der Einwirkung auf
die Größe des osmotischen Druckes in Rechnung gesetzt werden muß. Die
organischen gelösten Bestandteile wie Harnstoff, Zucker, Eiweiß üben nur
einen geringen osmotischen Druck aus. Für die Messung des osmotischen Druckes
in Körperflüssigkeiten steht uns die Methode der Gefrierpunktniedrigung zur
Verfügung. Die Gefrierpunktsdepression des menschlichen Blutes beträgt 0,56°.

Mineralstoff-
gehalt des
Körpers

Die mineralischen Stoffe, welche im Blutserum und verschiedenen Organen
vorkommen, sind in folgender Tabelle nach Heubner⁴³ zusammengestellt.

Gehalt des normalen Blutserums an Mineralstoffen.

	mg auf 100 cem Grenzwerte	mg auf 100 cem Mittel	Konzentration in Äquivalenten
Cl	320—400	355	0,100 n
HCO ₃	—	160	0,026 n
SO ₄	—	92	0,002 n
HPO ₄	3—15	10	0,002 n
Na	280—320	300	0,130 n
K	16—24	20	0,005 n
Ca	8—16	10	0,005 n
Mg	1—4	2½	0,002 n
Summe		880	säure 0,133 bas 0,142

Gehalt verschiedener Organe an Mineralstoffen (Zahlen in mg %)

Organ	Na	K	Ca	Mg	Cl	Gesamt HPO ₄	wasser- löslich HPO ₄
Haut (Kaninchen)	179	204	18,2	8,5	—	—	—
Gehirn	—	150—300	4—41	15	131—145	1000	950
Skelettmuskel	150—89	330—400	3—19	20—30	ca 60	500—700	400—650
Herz	110	310	7—26	17,4	100—170	630	—
Lunge	—	—	14—32	—	210—260	260	—
Leber	—	—	5—20	9—17	96—207	500—1200	—

Bevor wir auf die wechselseitigen Beziehungen der Anionen und Kationen
zueinander näher eingehen, seien die allgemeinen Beziehungen der in der Körper-
flüssigkeit gelösten Mineralbestandteile zu den Kolloiden erörtert, da im
Organismus eine ständige Wechselwirkung zwischen elektrolytisch dissoziierten
Salzen und Kolloiden statthält.

Kristalloide
Kolloide

Th. Graham⁴⁴ lehrte uns als erster die Gesetze der Diffusion. Er konnte
zeigen, daß gewisse Stoffe durch eine Membran, die mit dem Lösungsmittel
durchdringt, in eine wäßrige Lösung nicht diffundieren oder wie er sagte
nicht dialysieren. Derartige nicht dialysierbare Stoffe bezeichnete Graham
als Kolloide, alle Stoffe, die dialysieren, bezeichnete er als Kristalloide. Man
glaubte, daß eine wesentliche Unterscheidung der Kristalloide und Kolloide
dadurch gegeben sei, daß die ersteren einen osmotischen Druck ausüben, die
anderen hingegen keinen osmotischen Druck hervorrufen. Es zeigte sich aber,
daß dies keine prinzipielle, sondern eine graduelle Unterscheidung ist, da auch

Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

Kolloide je nach ihrer Teilchengröße im dispersen System einen genogen osmotischen Druck auszuüben imstande sind. Auch die Annahme, daß nur den Krystalloiden ein elektrisches Leitvermögen zukomme, hat sich als irtümlich erwiesen, da auch die im kolloiden Zustand befindlichen Teilchen elektrische Eigenschaften besitzen. Die kolloiden Teilchen haben gegenüber dem Dispersionsmittel eine elektrische Ladung aufzuweisen. Wir kennen positiv und negativ aufgeladene kolloide. Entgegengesetzt geladene kolloide fallen sich aus. Aus diesem Grunde ist verständlich, daß auch die Ladung der Elektrolyte auf den Zustand der kolloide von Einfluß ist. Wir sehen, daß allen in Lösung befindlichen Stoffen gemeinsame Eigenschaften zukommen, gleichgültig ob wir kleinste Teilchen in Gestalt von Ionen oder grobdispersen Teilchen in Gestalt von Kolloiden vor uns haben. Die Unterschiede sind nur quantitativ und nicht qualitativ. Es bestehen aus diesem Grunde stießende Übergänge zwischen beiden Systemen, entscheidend ist nur die Teilchengröße. Alle kolloide können aus ihrem gelösten Zustand (Solzustand) in den festen (Gelzustand) übergeführt werden. Dieser Übergang kann reversibel und irreversibel sein. Der Übergang in den irreversiblen Zustand hängt im wesentlichen von Temperatur und Dispersionsmittel ab.

Die Betrachtung der Verteilung der kolloiden Teilchen im Dispersionsmittel hat gezeigt, daß die Verteilung nicht gleichmäßig ist. Man hat an den sog. Grenzflächen z. B. an der Grenzfläche zwischen Flüssigkeit und Gaswand an der Oberfläche der Teilchen gefunden. Die Verschiebungen der Konzentration eine Anreicherung der Teilchen. Jedes kolloide Teilchen steht in einem gewissen Verhältnis zu seinem Dispersionsmittel. Am deutlichsten sehen wir das bei kolloiden im wässrigen Dispersionsmittel. Die Aufnahme von Wasser, die diese in den kolloidgelösten Zustand überführt, wird als Hydratation bezeichnet und hat eine Erscheinung als Adsorptionsverbindung zwischen der stark hydratisierten Hydrophober Teilchengröße aber zu kolloidal gelösten Teilchen, die weniger hydratisiert sind, bedeutet. Der Grad der Hydratation ist verschieden. Er nimmt mit der Abnahme der Teilchengröße ab. Der Grad der Hydratation ist von anderen Momenten, heissen Hydrophile oder hydrophile, abhängig, sondern auch von bestimmten, heissen Hydrophobogenen genannt werden. Stellt man sich vor, daß allem von der Teilchengröße und im Lösungsmedium gegeben sind. Bestimmte, die in der Natur der Teilchen und im Lösungsmedium aufgenommen werden, sind die Gesetzmäßigkeiten, die bisher noch nicht gefunden sind. Stellt man sich vor, daß nicht nur das Wassermolekül in seiner Gesamtheit von kolloiden aufgenommen wird, sondern die dissoziierten Ionen H^+ und OH^- des Wassers an die kolloiden Teilchen gelangen, so müssen Erscheinungen eintreten, die gerade in physiologischen Bedeutung sind. Leider sind die Verhältnisse in physiologischen Flüssigkeiten durch die gleichzeitigen Erscheinungen zu kompliziert, um sie hier darstellen zu können. Man hat bei kolloiden in einfachen Dispersionsmitteln die Adsorption der verschiedensten kolloiden in einfachen Dispersionsmitteln beobachtet, welche auf die physikalischen Eigenschaften der Oberflächen der kolloiden auf die Beziehung der Oberflächen der kolloiden zu der Dispersionsmittel und der Konzentration der kolloiden in der Dispersionsmittel und der Konzentration der kolloiden in der Dispersionsmittel. Umgekehrt besitzt die Oberfläche der kolloiden die Eigenschaften der Dispersionsmittel und der Konzentration der kolloiden in der Dispersionsmittel. Umgekehrt besitzt die Oberfläche der kolloiden die Eigenschaften der Dispersionsmittel und der Konzentration der kolloiden in der Dispersionsmittel.

hohen, eine geringere Konzentration als das übrige Dispersionsmittel. Diese Beobachtungen sind für das Verständnis des Geschehens an der Zelloberfläche von grundsätzlicher Bedeutung. Wenn auch in der Zelle das Dispersionsmittel das Wasser ständig das gleiche ist, so erschwert doch der fortwährende Wechsel der dispersen Teilchen den Vergleich mit einfachen Modellen.

wieder im Sinne einer Bindung, die zwischen rein chemischer und Adsorptionsbindung steht, zu deuten versucht worden. Durch die röntgenspektrographischen Untersuchungen der Kolloide unterscheidet man Kolloidteilchen, die polar und apolar gerichtet sind. Für die Art der Adsorption soll die polare und apolare Orientierung der einzelnen Kolloidteilchen eine Rolle spielen, wobei als polare Kolloide Kolloide mit gleichgerichteten Teilchen und apolare Kolloide Kolloide mit ungerichteten Teilchen zu verstehen sind. Die Unterscheidung der Kolloide nach der Teilchenrichtung ist nach den Röntgenspektren möglich. Die röntgenspektrographische Untersuchung, welche uns den Aufbau gewisser Naturprodukte zu erkennen erlaubt (K. H. Meyer und Mark¹⁹), ist nur zur Untersuchung homogener, gerichteter Kolloide möglich und vorerst auf die Kolloidgemische des Organismus nicht anwendbar.

Der elektrische
Zustand
Isoelektrischer
Punkt

Für die Funktion der Kolloide im Organismus ist neben der Erscheinung der Hydratation und Adsorption ihr elektrischer Zustand von Bedeutung. Sie gehen in den Gelzustand über, wenn sie ihre Ladung einbüßen, d. h. wenn ihre Ladung neutralisiert wird. Man bezeichnet den Punkt, in dem die Teilchen ihre elektrische Ladung verlieren als isoelektrischen Punkt. Die meisten Kolloide flocken im isoelektrischen Punkt aus. Es gibt aber auch Ausnahmen von dieser Regel (Plasmaalbumin, Hämoglobin). Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß Elektrolyte verschiedener Ladung Kolloide isoelektrisch machen können, und daß im Organismus die Voraussetzungen für einen solchen Vorgang gegeben sind, so daß manche Zellschädigung auf derartige Ursachen zurückgeführt werden kann. In ihrer Wirkung auf den Solzustand vieler Kolloide ist bei den Neutralsalzen nur das eine Ion, d. h. das Anion bzw. das Kation maßgebend. Hofmeister²⁰ fand, daß zur Ausflockung von Hühnereiweiß folgende Mengen von Natriumsalzen verschiedener Säuren in Molen pro Liter ausgedrückt, zur eben eintretenden Fällung notwendig waren: Citrat 0,56, Tartrat 0,78, Sulfat 0,80, Acetat 1,69, Chlorid 3,62, Nitrat 5,42, Chlorat 5,52, Jodid und Rhodanid.

Einfluß der
Elektrolyse auf
die Kolloide
Hof-
meistersche
Reihe

Es ergibt sich folgende Reihe, wenn man die Anionen nach wachsendem Fällungsvermögen ordnet:



Einen Einfluß in der gleichen Reihenfolge sehen wir auch beim gegenteiligen Vorgang beim Quellen von Gelen. Eine ähnliche Reihe hat sich bei der Beeinflussung der Oberflächenspannung und bei der Verdrängungswirkung von adsorbierten Stoffen herausgestellt. Die Quellung hat

Hofmeister'sche Reihe
den Ionen der Proteine, aus denen der Dispersionsgrad des Eiweißes abhängt, eine andere Regulierung

Einrichtungen vorhanden sein, die den kolloiden Zustand, d. h. den Dispersitätsgrad gewährleisten, da durch die im Zellstoffwechsel entstehenden

Abbauprodukte schon ständig Änderungen des kolloiden Zustandes eintreten wurden. Hier müssen Puffersubstanzen von besonders feiner Einstellung die beim Abbau entstehenden Stoffe auffangen und die für den Disperitätsgrad maßgebende Konstanz der Reaktion aufrechterhalten. Neben den Säuren und Basen haben auch die Salze einen großen Einfluß auf kolloidal gelöste Substanzen. Bei der Quellung eines Kolloids wird nicht Wasser allem sondern immer auch Salz aufgenommen. Im Anfange wächst die Salzaufnahme mit der Salzkonzentration, bis ein gewisses Maximum erreicht ist. Ist dieses Maximum der Salzaufnahme erreicht und tritt trotz steigender Salzkonzentration des Dispersionsmittels kein Salz mehr in das Kolloid, so wird dem Kolloid Wasser entzogen. Das Kolloid verhält sich in diesem Zustande gegenüber der Lösung wie eine halbdurchlässige Membran. Aus diesen Verhältnissen läßt sich erklären, daß die verschiedenen Kolloide im Organismus die einzelnen Salze der Gewebsflüssigkeit in verschiedener Konzentration speichern können. In diesem Sinne ist es auch verständlich, daß in den Blutkörperchen die Salze in einer anderen Konzentration als im Plasma vorhanden sind. Es dürfte kein Zweifel sein, daß die Ursache der verschiedenen Konzentration molekular gelöster Stoffe in verschiedenen Zellen des Organismus auf Adsorptionserscheinungen der Kolloide zurückzuführen ist. Bei der Besprechung des Wasserhaushaltes wird noch darauf eingegangen, daß man gemäß dem osmotischen Zustand feststellen kann, in welchem

kolloiden Anteils und je nach der Konzentration und den spezifischen Eigentümlichkeiten der gelösten Stoffe. Inwieweit es sich hier um reine Adsorptionsvorgänge oder um innige Verbindungen des Lösungsmittels mit dem Teilchen handelt, läßt sich schwer entscheiden. Die Fähigkeit, Wasser zu binden oder Wasser zu entbinden, hängt eng mit dem Geschehen der Resorption, Sekretion und Exkretion zusammen, wobei immer zu bedenken ist, daß im Organismus auch beim Freiwerden von Quellungs- oder Hydrationswasser niemals destilliertes Wasser, sondern immer Salze in Wasser gelöst entbunden werden.

Die Zellen und Gewebe nehmen aus der Nährflüssigkeit Mineralstoffe auf, Regulierung des Mineralhaushaltes

Die Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung ist zweifellos von den Ernährungsphysiologen eine Zeitlang in den Hintergrund gedrängt worden. Man hat sich einseitig auf die Energieträger eingestellt und den Wert einer genügenden Mineralzufuhr mehr oder weniger dem Instinkt überlassen. Die in der Phy-

Die Bedeutung der Mineralstoffe für die Ernährung

Mineralzufuhr nur geringe Bedeutung beigemessen wurde. Als nunmehr zu Anfang dieses Jahrhunderts von den amerikanischen Forschern Osborne und Mendel⁵¹ die Bedeutung der Mineralzufuhr für die Erhaltung des Lebens und besonders des Wachstums von neuem betont wurde, wandte sich die wissenschaftliche Medizin mit verstärktem Interesse dem Problem der Mineralzufuhr zu. Es sei hier auf die propagandistischen und daher oft mißdeuteten Forderungen von Lahmann⁵² hingewiesen, der wohl als erster in Deutschland erkannt hat, daß im eiweißfreien Milchwasser alle Mineralien vorhanden sind, die der Mensch benötigt. Lahmanns chemischer Mitarbeiter, Ragnar Berg, hat in einer großen Reihe von muhevollen Mineralanalysen den Mineralgehalt der verschiedensten Nahrungsmittel festgelegt. Ragnar Berg⁵³ unterscheidet eine saure und eine alkalische Nahrung, d. h. Nahrungsmittel, die im intermediären Stoffwechsel im wesentlichen Säuren bzw. Basen entstehen lassen. Einen Säureüberschuß lassen entstehen alle Fleischsorten und tierische Organe, Fette, Eier und Sahne. Einen Alkalieüberschuß liefern die Wurzeln und Knollen, Stängel und Blätter, die Zwiebeln und Früchte mit Ausnahme der Preiselbeeren. Zu den Blättern sind alle gebräuchlichen Gemüsearten zu rechnen. Ragnar Berg fordert für eine gesunde Kost, daß sie mehr basische als saure mineralische Äquivalente enthalte, da eine Säuerung durch allzu saure Kost, insbesondere die Eiweißkost, Vergiftungserscheinungen im Sinne einer Acidose hervorrufen könne. Zweifellos ist eine einseitige saure Fleischkost für den Organismus nicht das Wünschenswerte, aber Ragnar Berg unterschätzt die Regulationsvorrichtungen des Körpers, welche einer Säuerung entgegenarbeiten. Bei normaler Funktion dieser Regulationen, Atmung, Blutpuffer, Niere (s. S. 575) wird es niemals zu einer Veränderung der konstanten Reaktion in den Säften kommen. Die Wasserstoffzahl der Säfte bleibt trotz saurer Nahrung konstant. Ausschließliches Fleischfresser sind ebenso lebensfähig wie Vegetarianer. Eine andere Frage ist es allerdings, inwieweit der Körper bei einseitiger saurer Fleischkost unter optimalen

Vegetarische
Kost.

den Nahrungsbestandteile aus der menschlichen Ernährung verbannen. Eine gemischte Kost, die Fleisch und reichlich Gemüse in entsprechender Form enthält, ist die gegebene Nahrung, um auch dem Mineralbedarf des Körpers zu genügen. In Deutschland ist im allgemeinen die gemischte Kost die Kost der Wahl, jedoch bedarf es sehr oft, besonders in den südlichen Gegenden Deutschlands, des besonderen Hinweises auf eine reichlichere Zufuhr von Gemüse. Auf die Zubereitung der Gemüse muß noch besonders hingewiesen werden. Ein allzu langes Kochen der Gemüse und ein Wegschütten des Abkochwassers hat ein Auslaugen der Mineralbestandteile zur Folge und macht den Wert der Gemüse als Nahrungsmittel illusorisch. Die Rohkostesser übertreiben diese Erkenntnis. Selbstverständlich steckt in der Forderung des möglichst natürlichen Genusses von Gemüse und Salaten ein Körnchen Wahrheit. Die Mineralien und Vitamine werden ihrem vollen Gehalt nach zugeführt. Eine vernünftige Zubereitung der Gemüse und Salate dürfte aber dem Rohkostgenuß vorzuziehen sein. In neuester Zeit ist das Rohkostessen mehr ein sektierender Glaube als eine vernünftige Lebensweise.

Rohkost

Mineralzufuhr

Die Nahrung des Säuglings ist in der Milch gegeben. Die Milch enthält alle Mineralien, die für den Ansatz (Mineralisation) nötig sind. Nach Heubner⁵⁴ werden einem Säugling von 5 kg mit 800 ccm Muttermilch pro Kilogramm die

in folgender Tabelle zusammengestellten Mengen von Mineralen verabreicht. Zum Vergleich ist die Mineralzufuhr eines 70 kg schweren Erwachsenen pro Kilogramm aus einer Durchschnittskost berechnet danebengesetzt.

	Säugling	Erwachsener
Na	95	100
K	80	85
Ca	60	90
Mg	7	10
Cl	60	150
HPO ₄	(70)	(85)

Der Vergleich der beiden Tabellen ist überraschend. Der wachsende Organismus bekommt pro Kilogramm weniger Mineralen als der erwachsene Organismus. Lediglich Ca macht eine Ausnahme. Phosphorsäure und Natrium ist der Menge nach pro Kilogramm ungefähr gleich. Für alle Mineralstoffe ist ein gewisser Minimalbedarf vorhanden, jedoch dürften die in der Heubnerschen Tabelle angegebenen ein Vielfaches der Minima sein, so daß beim Säugling bei ausreichender Milchkost und beim Erwachsenen bei gemischter Kost ein be-

deutlicher Unterschied besteht, daß die Mineralzufuhr beim Säugling höherem ist als beim Erwachsenen. Die Zu-

gehalt an anderen Mineralen außerordentlich von dem Boden abhängig sein dürfte, auf dem die pflanzlichen Nahrungsmittel gewachsen sind. Es wird aus diesem Grunde sehr schwer sein, Einheitzahlen für den Mineralgehalt der verschiedenen Nahrungsmittel aufzustellen.

Dehnicke⁵⁵ stellte an Kostformen einer Krankenhauskost die tägliche Zufuhr an Mineralen aus Mittelwerten, die in einer vierzehntägigen Ernährungsstudie pro die 85 g Na, 85 g K, 15 g Ca, 7 g Mg einer diätetischen Kost

festgestellt wurden. Die Menge der Anionen richtet sich nach dem Chlor auf das eineinhalbfache des Na (ca. 6–13 g), das Anion HPO₄ auf das gleiche Gewicht wie das Na (4–8 g).

ein
der

via
tra

mit dem Cl Ion und der alkalischen Erden mit dem PO₄ Ion nicht zureichend hoch werden. Wir wollen deshalb in unserer Betrachtungsweise wohl Anionen

Disposition der
Anionenstellung der
Mineralstoff
wechsel

und Kationen trennen, aber die als Salze zusammengehörigen Ionen gemeinsam abhandeln. Untrennbar mit jeder Überlegung des Mineralstoffwechsels muß die Bedeutung des Lösungsmittels der Mineralien, die Bedeutung des Wassers gewürdigt werden. Das Wasser

Mineral (Hydratationswasser)

sein. Es sollen zunächst die

im Zusammenhang mit den gelösten Stoffen besprochen werden.

Die Chloride sind die osmotisch wirksamsten Stoffe in der Gewebsflüssigkeit.

Der osmotische Druck ist in den Gewebsflüssigkeiten zum größten Teil auf Chloride zu beziehen.

flüssigkeit vollziehen

Blutserums beträgt

asser

wasser, ohne daß gleichzeitig Salz zugeführt wird, den Körper demineralisieren und eine zu große Ausfuhr an Kochsalz hervorrufen. Andererseits kann durch Zufuhr von Salzwasser, auch bei normal funktionierenden Nieren, die Kochsalzausscheidung derart belastet werden, daß nicht alles Kochsalz ausgeschieden werden kann und mit Wasser im Körper zurückbleibt (Verdursten Schiffbrüchiger). Bei geringer Wasserzufuhr ist der absolute Bedarf an Chloriden sehr gering, ca. 4 g. Normalerweise wird mit der Nahrung mehr als der Bedarf aufgenommen. Das Kochsalzbedürfnis ist individuell außerordentlich verschieden. Das Koch-

salz vermag das
53—0,6 g %

Schweiß den

hoher Außen

ausgeschieden

Die Konzentration im Schweiß ist 0,03—0,2% Cl entsprechend 0,05—0,33 g NaCl.

Die Ausscheidung der Chloride durch den Darm hängt von der Konsistenz des Kotes ab. Normalerweise verläßt nur 1% des gesamten Chlorides den Körper.

gessalzenen Speisen aufgenommen, so wird die Salzkonzentration bereits im Darmlumen derartig reguliert, daß nur eine den Körpersäften adäquate Chloridkonzentration zur Resorption kommt. Trotzdem steigt nach einer starken Kochsalzmahlzeit der

Blutdruck aus. Erst nach Einsetzen der Diurese gleicht sich dieser Anstieg wieder aus. Die gesunde Niere antwortet auf eine erhöhte Kochsalzkonzentration im Plasma mit einer Diurese. Der Ausgleich einer plötzlich erhöhten Kochsalzzufuhr, wie sie z. B. durch Einspritzen einer hypertonischen Kochsalzlösung entsteht, wird ebenfalls durch das osmotische Wasser aus dem interstitiellen Serum bewirkt. Bei einer Aus-

auch per os gegeben wird erscheint deshalb nicht sofort im Urin weil derjenige Teil, welcher zuerst in die Gendee wandert, erst allmählich rückläufig ins Blut gelangt und ausgeschieden wird. Eine Kochsalzzulage von 10 g wird in der Regel in 24 Stunden nahezu vollständig ausgeschieden, jedoch ist für die Ausscheidungsgröße der Bestand des Körpers an Kochsalz vor dem Versuche maßgebend. War der Bestand vor dem Versuch vermindert, so wird nur der Überschuss ausgeschieden.

Den 150 g NaCl. Die kochsalzreichsten Organe sind Blut, Haut und Niere. Der Muskel, welcher relativ kochsalzarm ist, kann bei übermäßiger Kochsalzzufuhr reichlich NaCl aufnehmen.

Entzieht man einem Menschen plötzlich das Kochsalz, so schwimmt er ^{Kochsalz} entziehungs

Magensaft mehr bildet Da die Kochsalzzufuhr wie bereits gesagt, nicht durch

kann bei jedweder Kost bei einer in weiten Grenzen gehaltenen Kochsalzzufuhr ein Kochsalzgleichgewicht erreicht werden

Fa ist sehr schwer, von einem normalen Wert der Kochsalzzufuhr zu sprechen
essentialem vom individuellen Geschmack ab

	Alzhaushalteres wird bei den verschiedensten						Kochsalz
" "	" " " " " "	Ausbeute kg					
	" " " " " "	" " " "					

chloride beobachtet eine Fröschung, die auch normalerweise auf dem Höhepunkt der Verlaunung bei starker Salzsaureproduktion zu beobachten ist. Eine

hang zu bringen sind und nicht viel eher einer besonderen Einwirkung der Schilddrüse auf die Austauschvorgänge zwischen Unterhautzellgewebe und Saftstrom zuzuschreiben ist. Auf die Zusammenhänge des Einflusses der Schilddrüse auf den Wasseraustausch und damit auch auf das Kochsalz wird beim Wasserstoffwechsel ausführlicher einzugehen sein (s. S. 626).

Bei starken Blutverlusten bei Adhäsionen findet man eine Kochsalz-^{Aderlaß} sparung da nach Wiederauffüllung des Blutbestandes rasch ausbalanciert ist (Kant⁴⁴). Bei schweren Anämien die mit Hydrämie einhergehen kann die Blutkochsalzkonzentration erhöht sein ohne daß es zu einer vermehrten Kochsalzausschweimung kommt.

Substitution des
Halogens und
des Alkalis

Die Frage ob das Chlor und das Natrium durch andere Halogene und Alkalien für den Betrieb des Organismus ersetzt werden können ist mehr von theoretischem als von praktischem Interesse. In gewissem Sinne kann Brom das Chlor in Form des Natriumsalzes ersetzen. Es tritt sogar nach Bromdarreichung im Magensaft Bromwasserstoff auf. Auch bei ausgiebiger Verdrängung des Chlors durch Brom sind keine Erscheinungen von Chlorhunger vorhanden. Gibt man Kochsalz, so wird das Brom rasch wieder ausgeschieden und das Chlor tritt in seine Rechte. Andere Halogene, besonders das Jod, können das Chlor, auch nicht in geringem Maße ersetzen. Das Natrium kann nur zum kleinen Teil durch andere Kationen speziell durch Kalium, ersetzt werden. Die biologisch differente Wirkung des Natrium- und Kalium Ions läßt einen Austausch des Natriums im Kochsalz ohne krankhafte Reaktion des Organismus nicht zu.

Chlorverlust bei
dauerndem
Erbrechen

Bei Pylorusstenosen kommt es infolge des starken Erbrechens zu einem Defizit an Chlor Ionen im Organismus. Das Blut verarmt an Chloriden. Gleichzeitig ist ein Anstieg des Bicarbonats festzustellen. Die Reaktion des Blutes wird nach der alkalischen Seite verschoben, da die Kohlensäurespannung nicht parallel dem Bicarbonatgehalt ansteigt. In welcher Weise die durch diesen Zustand chronischen Erbrechens hervorgerufene Tetanie direkt mit dem Verlust an Chlor Ionen zusammenhangt oder als eine sekundäre Folge des Chlorverlustes auf die übrigen mineralischen Bestandteile des Körpers anzusprechen ist, steht noch zur Diskussion. Die tetanischen Erscheinungen dürften wahrscheinlich mit sekundären Verschiebungen des Milieus der Blutminerale zusammenhangen.

Salzfiieber

Schaps⁵⁹ hat erstmals bei Säuglingen die Beobachtung gemacht, daß übermäßige Kochsalzzufuhr Temperaturerhörungen auslösen kann. Diese von vielen Autoren bestätigte Tatsache des sog. Salzfiebers kann durch orale Gaben und durch intravenöse Injektion von Salzlosungen ausgelöst werden. Merkwürdigerweise ist die Erscheinung des Salzfiebers nicht bei allen Individuen in gleicher Weise auszulösen. Diese individuelle Verschiedenheit ist sowohl bei Säuglingen wie auch bei Erwachsenen festzustellen. Der Wirkungsmechanismus ist noch durchaus unklar. Die Tatsache, daß das Salzfiieber bei Kindern leichter zu erzeugen ist als bei Erwachsenen, gerade bei Kindern, die leichte Ernährungsstörungen haben, weist darauf hin, daß vasomotorische Einflüsse zur Entstehung des Salzfiebers heranzuziehen sind. Das Cl Ion ist nach L. F. Meyer⁶⁰ unbe-

Natrium
gleich
doch di

der Alkalien und nicht durch andere Salze der Alkalien ein Salzfiieber hervorgerufen werden kann. Als man zu Anfang der Salvarsanära das Fieber bei Salvarsaninjektionen durch reines Wasser zu vermeiden lernte, glaubte man auch, daß das Salzfiieber durch einen „Wasserfehler“ hervorgerufen wurde. Die Möglich-

charakteristischen Zeichen des infektiösen Fiebers hat Meyer⁶¹ und Rietschel⁶²

und Pilokarpin zu unterdrücken ist, weisen darauf hin, daß vom vegetativen System aus das Salzfiieber ausgelöst werden dürfte. Die Tatsache, daß in ähn-

licher Weise wie Fieber auch durch größere Kochsalzgaben bei Kaninchen Glucosurie auftritt, beleuchtet den gleichnamigen Mechanismus des Salzfiebers

Redtenbacher⁴³ und französische Autoren (Laubry⁴⁴ u. a.) wiesen zuerst darauf hin, daß bei der krupposen Pneumonie eine erhebliche Retention von Kochsalz stattfindet, so daß der Urin fast nahezu kochsalzfrei wird. Es scheint aber, daß nicht nur bei der Pneumonie sondern auch bei anderen fieberhaften Er-

Kochsalz
retention bei
fieberhaften
Erkrankungen

beim extremsten Kochsalzhunger niemals so niedere Werte gefunden werden wie bei der Pneumonie. Die Annahme, daß im Blute das Kochsalz retiniert wird,

niedrige Werte. Die direkte Ursache der fehlenden Kochsalzausscheidung im Urin ist die Senkung der Kochsalzkonzentration im Blute. Aus dieser Tatsache kann mit Sicherheit geschlossen werden, daß das Kochsalz bei fieberhaften Krankheiten in die Gewebe wandert. Die Auffassung, daß etwa nur das entzündlich veränderte Gewebe durch Exsudatbildung (Pneumonie) für die Retention verantwortlich zu machen ist, hat sich nicht erweisen lassen, da der Kochsalzgehalt einer pneumonischen Lunge nicht groß genug ist, um die gesamte Retention zu erklären. Es scheint, daß für das Abfallen der Blutkochsalzkonzentration im Fieber die Abwanderung des Kochsalzes sich auf alle Gewebe erstrecken dürfte. Mit dem Sinken des Fiebers kommt es zu einer Ausschwemmung von Kochsalz, die mit der Krise der Pneumonie oft schlagartig einsetzt (§ S. 635 Wasserretention und Fieber).

Bei Erkrankungen der Niere sehen wir, daß die Leistungsfähigkeit der Niere für die Kochsalzausscheidung zurückgeht. Es kann zu einer richtigen Kochsalzretention kommen, die sich in einem vermehrten Kochsalzgehalt des Blutes und gleichlaufender Hydrämie und gleichzeitiger Retention in den Geweben mit gleichzeitiger Wasserretention als Ödem ausdrückt. Vidal und H. Strauß

Kochsalz
retention bei
Erkrankung
der Nieren
Nephritisches
Ödem

gesteigerten Abtransport ebenso zur Folge, wie gleichzeitig eine erhöhte Ausscheidung durch die Niere. Die erhöhte Kochsalzkonzentration des Serums der akut Nierenkranken sei im wesentlichen ein Ausdruck der gesteigerten Austauschprozesse zwischen Serum und Geweben, so daß trotz erhöhter Serumkochsalzkonzentration zunächst eine normale Funktion der Niere vorhanden sein könne. In einer großen Reihe von Untersuchungen bei der Kriegsnephritis konnte Thanuhausner⁴⁵ zeigen, daß auch bei der akuten Nephritis die renalen Momente im Vordergrund stehen, da vom ersten Tage der Erkrankung an die Kochsalzkonzentration im Blute und der Wassergehalt im Blute erhöht sind, die

Niere aber durch Konzentrationssteigerung im Harn diesen Anstieg nicht auszugleichen vermag. Waren nur extrarenale Momente für die Entstehung des Ödems bei akuter Nephritis verantwortlich, so müßte die Konzentration im

Extrarenale
Ödeme und
Kochsalz
retention

Kranke in schwer kachektischem Zustande, Hungernde, Myxodemkranke zeigen in den Geweben eine Kochsalzretention, die extrarenal durch gestörte Austauschorgane zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit hervorgerufen wird. Die Genese dieser extrarenal bedingten Ödeme mit Kochsalzretention soll beim Wasserstoffwechsel noch näher besprochen werden (s. S. 634).

Unterschiede
zwischen
K und Na

Obgleich im großen und ganzen der Natriumstoffwechsel parallel geht mit dem Kochsalzstoffwechsel, so kommt doch dem Kation Na^+ noch eine besondere stoffliche Bedeutung zu. Bock⁶⁶ konnte in einer Reihe von Versuchen zeigen, daß dem Na^+ eine viel größere Verwandtschaft zum Wasser zukommt als dem K^+ . Kallium wird leichter ausgeschieden, Natrium wird stärker retiniert. Für die Erzeugung des Ödems bei Diabeteskranken ist nach den ersten Beobachtungen von Blum⁷⁰ und denen vieler anderer Autoren das Na^+ das Wesentliche und nicht das Cl^- . Wenn durch starke Bicarbonatgaben Ödeme erzeugt werden, so ist dies nur dadurch möglich, daß im Körper reichlich Cl^- vorhanden sind und Kochsalz retiniert wird. Im intermediären Stoffwechsel scheinen Natrium und

besondere
Zeit über
wurde, so

Obwohl in neuester Zeit viel geschrieben worden ist über die verschiedenen Differenziertheiten, so ist die Frage noch nicht gefunden. Ebenso wie Bock aus seinen Versuchen eine Verdrängung von Natrium durch Kallium im Körper an der Ausscheidung erkannte, konnte auch Gerard⁷¹ durch Organanalysen eine solche erweisen. Er fütterte zwei Hunde vom gleichen Wurf parallel mit Fleisch (Verhältnis $\text{K} : \text{Na} = 2$) und vegetarisch ($\text{K} : \text{Na} = 22$) und fand in Leber und Niere des ersten Tieres $\text{K} : \text{Na} = 1,28$ und $1,25$; dagegen bei dem zweiten $1,58$ und $1,53$. Luthien⁷² fand analog in der Haut eines Kammerhirsches nach Grünfütterung ein Verhältnis von $\text{K} : \text{Na} = 0,69$, nach Haferfütterung $0,99$. Das Verhältnis von $\text{K} : \text{Na}$ im Grünfütter selbst ist $2,28$ und im Hafer $2,64$. Trotzdem erscheint es nach der bereits besprochenen

beiden Alkalimetalle KCl und NaCl auf die Oberflächenspannung von Lecithinlösung ausbalanciert wird. Beim allmählichen Übergang einer KCl Konzentration zu einer bestimmten NaCl Konzentration auf, so daß beide Salze sich hinsichtlich der Oberflächenspannung von Lecithinlösungen ausgleichen. Von Zwaardede-

mayer⁷⁵ der die besondere Wirkung des KCl auf die Radioaktivität des Kaliums zurückführt eine Eigenschaft die dem Natrium mangelt. Die Ansichten Zwaards makers über die funktionelle Bedeutung der Radioaktivität des Kaliums sind umstritten.

Die Phosphorsäure kommt im Körper immer in der Oxydationsstufe der fünfwertigen Phosphors vor. Wir finden die Phosphorsäure in folgenden Verbindungen. Die Phosphate

1 Tertiäre Phosphate der Erdalkalien vor allem des Calciums. Sie sind als kristallinischer Bestandteil des Knochens und der Zähne vorhanden.

2 Sekundäre Phosphate der Alkalien und der Erdalkalien. Sie kommen in gelöster Form in den Säften und als Zellbestandteil vor.

3 Ester der Phosphorsäure mit Zucker sind hauptsächlich als sekundäre wasserlösliche Natriumsalze im Betriebsstoffwechsel des Muskels und der Zelle zu finden.

4 Nucleinsäuren sind ebenfalls Ester der Phosphorsäure mit einem Kohlenhydrat, die als basischen Bestandteil der mit dem Kohlenhydrat noch glucosidisch verankert ist, noch Purin- und Pyrimidinbasen enthalten. Die Nucleinsäuren sind Bestandteil des Zellkerns, kommen aber auch in der Gewebsflüssigkeit vor.

5 Phosphatide setzen sich aus glycerinen Phosphorsäure und quarternären Aminen zusammen. Sie sind Bestandteile der Nervensubstanz.

Die Funktion der tertiären und sekundären Phosphate ist verschieden. Während die tertiären Phosphate die schwer löslichen Gerüstsubstanzen der Knochen darstellen, übristen die wasserlöslichen sekundären Phosphate im wesentlichen infolge ihrer Puffer Eigenschaft zur Aufrechterhaltung der konstanten Reaktion der Gewebsflüssigkeit Verwendung finden. Die im Körper vorhandene Phosphorsäuremenge ist in ihrer Hauptmasse in Form von tertiärem Phosphat im Knochen enthalten. Nach Volkmann⁷⁶ enthält das gesamte Skelet eines Erwachsenen 22% Asche. Aus dem Verhältnis der Skeletasche zur Gesamtasche des Körpers ist für die Asche des Skelets 39% des Körpergewichts zu setzen, 75% der Skeletasche trifft auf das HPO_4 Ion, so daß über 2% vom Körpergewicht auf die Phosphorsäure der Knochen kommen.

Man schätzt den Bestand an Phosphorsäure beim erwachsenen Menschen auf 1—1½ kg. Der Phosphorstoffwechsel ist aufs engste mit dem Stoffwechsel der Erdalkalien, besonders mit dem des Calciums verknüpft. Wenn wir trotzdem zunächst nur auf den Phosphorstoffwechsel eingehen, so müssen wir uns stets gegenwärtig halten, daß es eigentlich einen isolierten Phosphorstoffwechsel nicht gibt und daß mit der Phosphorsäure zum größten Teil gleichlaufend das Kation Ca^{++} zu betrachten ist.

Aus Bilanzversuchen hat man den täglichen Bedarf an Phosphorsäure auf ca. 2,5—3,5 g pro die für den Erwachsenen geschätzt. Bedarf an Phosphat

Die Erforschung der Rachitis hat viele Arbeiten über den Phosphorstoffwechsel mit sich gebracht. Fast der gesamte Phosphatgehalt der Frauenmilch wird beim wachsenden Menschen retiniert. Das Angebot in der Frauen-

lungen ineinander umgebaut zu werden, was das am auffälligsten durch die Untersuchungen am Hühnerembryo durch Plummer und Scott⁷⁷ nachgewiesen

wurde. Der wechselseitige Umbau der einzelnen Phosphorsäureverbindungen dürfte auch im späteren Leben noch möglich sein. Bei erliegenden Enten zeigte Fingerling⁸⁰ daß die mit den Eiern produzierte organische Phosphorsäuremenge viel größer ist als die Menge

des Tieres. Osborne und

bei einer Nahrung, die bei

diesen Resultaten muß man annehmen, daß der Organismus aus anorganischer Phosphorsäure alle organischen Phosphorverbindungen aufzubauen imstande ist.

Für den erwachsenen Menschen ist diese Tatsache von prinzipieller Bedeutung, da der Erwachsene jederzeit aus seinen Phosphatdepots in den Knochen bei verringerter Phosphorsäurezufuhr seinen Bedarf an organisch gebundener Phosphorsäure decken kann. Jedoch dürfte beim erwachsenen Menschen und Tier lang dauernde, phosphorsäurarme Ernährung auf die Gesamtfunktionen seines Körpers nicht günstig einwirken.

man auf einem amerik.

phosphorarme Nahrung

erheblich zurückgeben. Bei phosphorarmer Ernährung ist zu erwarten, daß ähnlich wie bei calciumarmer Ernährung, Veränderungen am knöchernen Skelet sich zeigen. Diese Voraussetzung trifft nur beim wachsenden Individuum zu, da der Erwachsene einen reichlichen Vorrat von Phosphorsäure in seinem Skelet hat. Beim wachsenden Organismus finden sich aber bei phosphatarmer Er-

83) Die Veränderungen des

84) art⁸⁴, Lipschütz⁸⁵, Dur-

benennung wie bei Kalk

haben eine gewisse Ähnlich-

zu deuten. Die Versuche,

Rachitis durch eine derartige, phosphatarme Ernährung experimentell zu erzeugen, sind trotz aller gegenteiligen Behauptungen sicherlich nicht geglückt, da für die Entstehung der Rachitis in erster Linie der Vitaminmangel ausschlaggebend ist.

Im Hunger nimmt die F

Verhältnis von N : P im Hunger

Aufklärung zu gewinnen, bei

gewissen Organen zu dem P

Voraussetzung für diesen Quotienten sind aber sehr zweifelhaft, da die

Verhalten der
Phosphate bei
mangelnder
Zufuhr

Verhalten bei
übermäßiger
Phosphatzufuhr

unbeträchtlicher Mengen. Logarithmische Annahme

wechsels sind aus diesem Grunde nur in ganz langfristigen Perioden durchzuführen.

Ein Gleichgewicht ist sehr schwer zu erzielen. Man kann deshalb beim

Erwachsenen den täglichen Bedarf an Phosphat nur schätzungsweise ermitteln.

Der Mineralbedarf an HPO_4 Ion dürfte ungefähr bei $2\frac{1}{2}$ g liegen. Die tägliche

Zufuhr bei einer ausreichenden gemischten Kost beträgt nach v. Noorden⁸⁷

3–7 $\frac{1}{2}$ g HPO_4 . Früher ging man von der irrtümlichen Voraussetzung aus, daß

organisch gebundene Phosphorsäure für die Aufrechterhaltung des Bestandes an

organisch gebundener Phosphorsäure unbedingt von außen her zugeführt werden

muß Eine F
Grund ihrer
die günstige
organischen Phosphaten sind nicht vollständig zutreffend da nach unserer
heutigen Auffassung der Organismus aus anorganischen Phosphaten alle
organischen Phosphate aufbauen kann Inwieweit die organischen Phosphor

Wie bereits bei der Besprechung des Phosphat Ions gesagt wurde, gehört Calcium zum Stoffwechsel dieses Ions untrennbar das Calcium. Sehr vieles, was für das HPO_4 Ion angeführt wurde gilt gleichungg für das Ca^{++} . Dies geht schon aus der Tatsache hervor daß die Gerüstsubstanz im Knochen das Hauptreservelager für das Ca^{++} und für das HPO_4 Ion in Gestalt von Calciumphosphat vorhanden ist. Neben Calciumphosphat ist in den Knochen auch Calciumcarbonat vorhanden. Es scheint, daß der Calciumcarbonatanteil des Knochens für den Körper eine besondere Reserve von basischen Valenzen darstellt, der bei einer Stoffwechselstörung, die zu einer (Diabetes), zur Absättigung der sa werden kann. Im Tierversuch ke

bei lang dauernder Säurezufuhr der Calciumcarbonatgehalt des Knochens zurückgeht. Es erscheint sehr zweifelhaft, ob das in Gestalt von Tricalciumphosphat vorhandene Calcium in gleicher Weise bei übermäßiger Säuerung mobilisiert werden kann. Der Calciumbestand des Körpers ist außerhalb des Knochens in geringerem Maße auf die übrigen Organe verteilt als der Phosphatbestand. Das Ca kommt außerhalb des Knochens in den Organen und Säften im wesentlichen als Tricalciumphosphat vor. Der Gesamtbestand des Körpers an Calcium beträgt 0,7—1,4% des Körpergewichts (Forbes und Keith²²). 99% dieses Gesamtbestandes befinden sich im Skelet. 1% in den Organen und Weichteilen. Besonders bemerkenswert ist, daß jede tierische Zelle Ca^{++} enthält.

Es ist schwer den Kalkbedarf des Erwachsenen durch genau Standard Zahlen festzulegen. Kalkbedarf und
Laktulose
mus mit geringen
wird zwischen 0,4
täglichen Nahrung
diesen Bilanzzahler
Erwachsenen folgende Werte

	P_2O_5	CaO	MgO
Frauen	63	32	1,1
Männer	99	53	1,8

Es kommt von Magnesium in der Nahrung nur dem Ca Stoffwechsel von Bedeutung ist (Erumerich und Loew²³). Eine Reihe von Autoren konnte zeigen,

Einfluß des
Magnesiums auf
den As
we

daß bei gleichzeitiger Zufuhr von Magnesiumsalzen Magnesium kurze Zeit retiniert und gleichzeitig Calcium ausgeschieden wird. Ein Zusatz von Phosphaten verbessert die Ca Retention. Oehme und Wassermeyer²⁴ erwiesen, daß bei gleichmäßig gestalteter Kost, und zwar bei zwei verschiedenen Kostformen von bekannter mineralischer Zusammensetzung, Zulagen verschiedener Salze antagonistische Bilanzbewegungen der zugesetzten wie der im Milieu bereits vorhandenen Ionen auslösen. Bei diesen Versuchen tritt ein Kationen- (Na, K) und ein Anionenantagonismus (Cl , HCO_3) zutage. Der Ca- und HPO_4 -Ansatz unter NaCl Zulage ist außer von dem Ionengemisch von der absoluten Größe der Calcium- und Phosphatzufuhr abhängig. KCl vermag bei einer calcium- und phosphatarmen Kost, bei welcher NaCl die Calcium- und Phosphatbilanz negativ gestaltet, noch Ansatz zu erzielen. Die Arbeiten von Oehme und Wassermeyer²⁴ zeigen, wie schwierig es ist, Mineralbilanzversuche und Mineralbelastungsversuche zu beurteilen, da die Bewegungen bei Belastungen und Entziehungen mit den einzelnen Mineralstoffen nicht nur das einzelne zur Untersuchung gelangende Mineral betreffen, sondern gleichzeitig eine Bewegung im ganzen Mineralmilieu auslösen.

Die Resorption des Ca findet nach Abderhalden und Hanslian²⁵ in ionisierter Form statt. Es scheint, daß auch hier die Verhältnisse für die Resorption von den gleichzeitig im Darm anwesenden anderen gelösten Mineralien abhängig ist. Eine Resorption in kolloidaler Form scheint nach den Versuchen von Zuckmayer²⁶ ebenfalls möglich, so daß es fast den Anschein hat, als ob die Form, in welcher die Calciumsalze in der Nahrung vorkommen, für die Größe der Resorption nicht allzusehr ins Gewicht fällt.

Die Ausscheidung des Ca geschieht in der Hauptmenge durch den Darm. In der Tabelle von Zucker²⁷ sind die Ausscheidungsverhältnisse für das Ca und das HPO_4 im Harn und im Kot wiedergegeben.

Ausscheidung während dreier Tage

	Im ganzen		Kot		Harn	
	g P	g Ca	g P	g Ca	g P	g Ca
Bei Normalkost	9,35	4,44	3,99	3,17	5,36	1,27
+ 15 g NaHCO_3 p d	9,24	4,41	4,72	3,42	4,52	0,93
+ 300 ccm n/10 HCl p d	9,13	4,35	3,53	2,94	5,60	1,41

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß die Art der Ernährung die Kalksalze mehr im Kot oder mehr im Harn zur Ausscheidung gelangen läßt.

Beim Säugling ist das Verhältnis Harn- zu Kotkalk schon durch den Wechsel von Kuhmilch und Muttermilch verschieden. Bei Brustnahrung erscheint der Kalk mehr im Urin, bei der ... Besonders hervorzuheben ist, daß bei jeder ... behalt des Kotes an Kalk vermehrt wird, da ... tetes in Gestalt von Kalkseifen zur Ausscheidung gelangt.

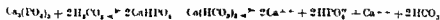
Bei übermäßigem Angebot von Calciumsalzen sieht man eine erhebliche Retention eintreten. Herzheimer²⁸ sah nach Zufuhr von CaCO_3 eine größere ... Gestalt von ... Bei einer taglichen Gabe von 15 g Calcium lacticum trat in 50 Tagen eine Retention von über 60 g CaO ein (Voorhoeve²⁹). In der Nachperiode wird meistens die ... meistens zurückgehalten, wird. Das Verhalten des

der Kalkgehalt der übrigen Organe leicht ansteigen. Die Erhöhung des Kalkspiegels im Blute läßt sich bei intravenöser Zufuhr kurze Zeit nach der Injektion feststellen. Er sinkt aber bald im Verlaufe einiger Stunden auf normale Werte ab. Nach den bisher vorliegenden Untersuchungen scheint eine längere Ca Retention nur dann stattzuhaben, wenn gleichzeitig Phosphat Ion zurückgehalten wird. Da aber diese Retention von HPO_4 Ion nur dann der Ca Retention parallel geht, wenn gleichzeitig phosphorsaure Salze gegeben werden, so ist zur Erzielung eines Ca Anstieges gleichzeitige Phosphorsäuregabe notwendig. Heubner²² zeigte, daß eine übermäßige Zufuhr von Kalksalzen durch intravenöse oder subcutane Gaben bei Katzen ein Krankheitsbild entstehen läßt, das sich durch Paresen und Lähmungen der Extremitäten kundgibt. Obwohl eine derartige Kalkvergiftung auch bei großen Kalkgaben bei Menschen niemals beobachtet wurde, so verdient doch dieses bei Tieren erzeugte Krankheitsbild auch für den Menschen Beachtung, da in den letzten Jahren große Kalkgaben zu therapeutischen Zwecken beim Menschen vorgenommen wurden.

In neuerer Zeit wurden Kalkbelastungsversuche unter Vermeidung lang
 CaCl_2 zugeführt
 Gehalt des Blutes
 mg % der Phos
 beim Saugling

50 mg % Nach der Belastung mit 10 g CaCl_2 bei intravenöser Applikation in 10proz. Lösung zeigt normalerweise der Blutkalkwert nach 5 Minuten einen Anstieg auf 120 mg % und muß nach 2 Stunden wieder zur Norm zurückgekehrt sein. Der Wert dieser Untersuchungsmethode für die Beurteilung des Kalkstoffwechsels erscheint prognostisch.

Man unterscheidet eine Verkalkung von Geweben und die Abscheidung von Verkalkung
 Kalkkonkrementen in Sekreten und Exkreten. Zu der ersten Form sind auch die Kalkabscheidungen in den Tubuli der Niere nach Vergiftungen (Sublimatnieren) zu rechnen. Im folgenden soll zunächst nur von der normalen und pathologischen Verkalkung in Organen gesprochen werden. Eine Kalkablagerung in den Geweben kann ihren Kalk in der Hauptsache nur aus dem Blute und der Gewebsflüssigkeit beziehen. Es ist daher von prinzipieller Wichtigkeit zu wissen, in welcher Form und in welcher Konzentration sind die Kalksalze in Blut und Gewebsflüssigkeit gelöst und welche Bedingungen führen zu ihrer Abscheidung? Der Ca Gehalt im Blutserum beträgt 9—11 mg %. Wir haben bereits besprochen, daß bei gewissen Krankheiten (Rachitis, Osteomalacie, Tetanie) der Blutkalkgehalt verringert sein kann und daß bei starker Acidosis der Blutkalkgehalt höhere Werte zeigt. Fütterung mit Kalk lassen den Blutkalkgehalt nur kurze Zeit ansteigen, der Kalk verschwindet sehr rasch in die Organe. Die Meinungen über die Form, in welcher der Kalk im Serum gelöst ist, ist trotz reichlicher experimenteller Untersuchungen nicht einheitlich. Folgende Formeln dürften den tatsächlichen Verhältnissen am ehesten gerecht werden (Howland²³)



Sicherlich spielt die Menge der im Serum vorhandenen absorbierten CO_2 für den Löslichkeitszustand der Kalksalze eine wesentliche Rolle. Ein Absinken der Kohlendioxidspannung d. h. ein höheres pH und eine stärkere Alkalinität sind für die Löslichkeitsverhältnisse des Kalkes ungünstig und beschleunigen seine Ausfällung. Umgekehrt dürfte eine hohe Kohlensäurespannung die Löslichkeit

der Kalksalze begünstigen 60—70% des im Serum vorhandenen Kalkes ist in diffundierbarer Form, d. h. in molekulardisperser Form vorhanden (v. Mey senbug¹⁰², R. F. Loeb¹⁰³). Demnach ist ein nicht unbeträchtlicher Teil ca. 30 bis 40% des Kalkes nicht molekular, sondern kolloidal gelöst. Dieser adalysable Anteil soll nach der Ansicht einiger Autoren in undissoziierter Form in organischer Bindung als Amphisalz der Aminosäurezwitterionen vorkommen. Diese Tatsachen zeigen, daß nicht nur die Kohlensäurespannung und die aktuelle Reaktion des Serums sondern auch die im Serum vorhandenen Kolloide, besonders das Eiweiß, für die Lösungsverhältnisse der Kalksalze von Bedeutung sind. Von großer Wichtigkeit für den Zustand des Ca ist der Phosphatgehalt des Serums. Beim wachsenden Individuum beträgt er 10 mg %, im reifen Individuum nur 4 mg % oder weniger wie nach Frakturen im Gange, so steigt er wieder an.

Für das Wesen der Verkalkung ist besonders wichtig, daß die Zusammensetzung aller Kalkablagerungen im Organismus, sei es, daß es sich um die normale Knochenbildung handelt, sei es, daß abgestorbene oder in ihrer Vitalität verminderte Zellkomplexe verkalken, immer gleich bleibt, d. h. die gleiche Proportion von Tricalciumphosphat zu Calciumcarbonat besteht.

Mechanismus
der Verkalkung

Die Voraussetzung für eine Verkalkung dürfte in erster Linie in dem Zustande des Gewebes liegen. Regressive Veränderungen des Gewebes scheinen die Ursache zu sein. Besonders das Bindegewebe und das Knorpelgewebe sind in der Degeneration oder in der regressiven Veränderung.

Ist die Zirkulation außerordentlich gering, so daß eine Niederschlagsbildung von Substanzen, die in den Säften in übersättigter Lösung oder in kolloidaler Form vorhanden sind, erleichtert wird. Besonders scheint eine Vermehrung der Alkalien die Abscheidung von Kalksalzen aus dem Knorpelgewebe zu begünstigen. Eine Veränderung der Gewebsreaktion der Verkalkung vorausgehen konnte.

Wir nehmen an, daß gewisse große Zellen im Knorpelgewebe, die Osteoblasten, eine Apposition von Kalk hervorrufen können. Wenngleich der Beweis aussteht, daß die Osteoblasten sekretorische Zellen sind, so scheint die Hypothese nicht unwahrscheinlich, daß gerade diese Zellen das Knorpelgewebe durch ein Sekret, welches alkalisch reagiert, verändern und dadurch eine Niederschlagsbildung veranlassen können. Ein gegenteiliges Verhalten dürfte in den knochensubstanzlösenden Eigenschaften der Osteoclasten zu suchen sein. Hier muß eine erhebliche örtliche Säurebildung zustande kommen, um das schwer lösliche Tricalciumphosphat in Lösung zu bringen. Man mußte denn annehmen, daß bei resorbierenden Prozessen im Knochen die Knochensubstanz nicht in gelöster Form verschwindet, sondern ungelöst in kleinsten Teilchen abtransportiert wird. Es wird zunächst schwer halten, für diese Hypothese experimentelle Beweise zu erbringen, da es vorläufig unmöglich sein dürfte, die Funktion der Osteoblasten und Osteoclasten mit chemischen Methoden zu untersuchen. Die in neuester Zeit von verschiedenen Autoren bei Überdosierung von Vitamin D beobachtete Verkalkung von

möglich, den Mechanismus der Vita
durch das Vitamin D das jugendliche
Analogie zu der Wirkung auf die
wird, daß eine Kalkablagerung an dem durch das Vitamin D regressiv veränderten

Knorpelgewebe erfolgt. Die Voraussetzung für die Verkalkung außerhalb des Knochens ist immer eine regressive Veränderung des Gewebes welche durch die verschiedensten endogenen und exogenen Ursachen bewirkt sein kann. Hier spielt für die Niederschlagsbildung wie Lichtwitz¹⁶⁴ zeigen konnte die Veränderung des kolloiden Zustandes eine ausschlaggebende Rolle. Regressiv veränderte hyaline nekrotische oder verkäste Gewebe wirken als Niederschlagsbildner für Substanzen die im Blute in übersättigter oder kolloider Lösung sind. Auch die Gegenwart von Fettsäuren in Zelle auftreten können können die gebende Moment aber ist die regressive Veränderungen gleichlaufende Minderung der Flüssigkeitszirkulation.

verursachen und das Knorpelgewebe zum Kalkfänger machen hervorgerufen werden während bei pathologischen Verkalkungsprozessen außerhalb des Knorpels die Veränderungen welche das Gewebe zum Kalkfänger machen und der Verkalkung vorausgehen durch die verschiedensten exogenen und endogenen Noxen hervorgerufen werden können.

Bei der Rachitis findet sich eine starke Verminderung der Kalksalze in den Knochen. Die organische Substanz der Knochen d. h. unverkalkter Knorpel, überwiegt. Die folgende Tabelle (Vierordt¹⁶⁵) enthält Zahlen die auch heute noch gelten obwohl mit neueren Analysemethoden kleine Abweichungen für die Magnesiumwerte sich ergeben haben.

Kalkstoffwechsel bei der Rachitis.

	N. R. oder Knochen eines 2 Monate alten Kindes		Rachitische Knochen	
	Tibia	Femur	Femur	Tibia
Anorganische Stoffe	65.32	64.07	20.10	33.64
Organische Substanzen	34.68	35.93	79.40	66.36
Calciumphosphat	57.54	56.31	14.78	26.94
Magnesiumphosphat	1.63	1.09	0.60	0.81
Calciumearbitrat	6.02	6.07	3.00	4.88
Leukische Salze	0.73	1.65	1.02	1.08
Kollagen (oder Ossein)	33.86	34.92	72.20	60.14
Fett	0.82	1.01	7.20	6.22

(Nach Vierordt¹⁶⁵)

Bestandteile	Normal		Rachitisch	
	I	II	I	II
Wasser	11.67	11.45	10.63	10.77
Cl-Verlust	37.04	37.23	42.92	42.53
Ca	21.48	21.21	21.34	21.61
Mg	0.10	0.10	0.53	0.74
PO ₄	33.71	33.33	30.22	30.54
CO ₂	3.20	3.01	2.61	2.90
Cl	0.79	0.46	0.45	0.47
K	0.30	0.20	0.31	0.31
Na	0.60	0.68	0.73	0.73

(Nach GREGG nach den Mittelwerten von GÄßMANN¹⁶⁶)

Pathologisch anatomisch ist nach Schmorl¹⁶⁷ das erste morphologische Zeichen der rachitischen Störung das Unvermögen der Kalkenlagerung in die kleinen Inseln der vorläufigen Verkalkungszone. Das ausgeprägte Bild der

Rachitis zeigt die charakteristischen Veränderungen an der Epiphysengrenze (Verbreiterung der Knorpelwucherungszone). Die Ansicht von Aschenheim¹⁰⁸ Benjamin¹⁰⁹ und anderen Forschern, daß das Primäre des rachitischen Prozesses in einer Markveränderung zu suchen ist, konnte nicht erwiesen werden. Unseres Erachtens spielt bei der Entstehung der Rachitis eine funktionelle Veränderung der Osteoblastentätigkeit im Sinne der oben erwähnten Hypothese der normalen Knochenbildung eine wesentliche Rolle, indem das Knorpelgewebe durch un-

zum Kalkfänger wurde. Die experimentelle Rattenrachitis hat in den letzten Jahren zu einer wesentlichen Vertiefung auch der morphologischen Kenntnisse geführt.

Für den normalen Knochen ist charakteristisch, daß das relative Verhältnis der drei Bestandteile Ca , PO_4 , CO_2 ziemlich konstant ist: $\text{Ca} : \text{PO}_4 : \text{CO}_2 = 1 : 57 : 0,8$. Dieses Verhältnis der Hauptbestandteile bleibt merkwürdigerweise auch bei der Rachitis ziemlich konstant. Nur bei fortschreitendem Alter und bei der Hungerosteopathie (Loll¹¹⁰) sind niederere Zahlen für die Phosphate gefunden worden. Insgesamt enthält der normale Knochen ca. 60% an Ca , PO_4 und CO_2 , während der rachitische aus 54% und weniger an diesen Salzen besteht.

Während die Zusammensetzung des Knochens bei der Rachitis in den Proportionen Ca , PO_4 , CO_2 ziemlich konstant ist, finden sich im Serum erhebliche Abweichungen hinsichtlich des Ca und PO_4 Gehaltes gegenüber Normalen. Im Serum sind wie bereits angegeben wurde normalerweise 9–11 mg % Ca . Bei der Rachitis sehen wir ebenfalls normale Zahlen für das Ca , manchmal an der unteren Grenze liegende Werte. Ist der Serumkalk beträchtlich erniedrigt, so weist diese Erscheinung auf eine Komplikation mit Tetanie hin. Die Kalkverarmung der Knochen greift bei der Rachitis nicht auf das Blut über. Im Gegensatz zu diesen normalen Kalkwerten finden wir bei der Rachitis abnorm niedere Werte für den anorganischen Phosphor. Die Menge der vorgebildeten Phosphate im Blutserum ist im Säuglings- und Kindesalter bis zur Pubertät

Kalk- und
Phosphatwerte
des Serums bei
Rachitis

711) Die Menge
hinder
709v112) Der
Phosphates im

Serum voraus, so daß man bei therapeutischen Maßnahmen an der Serumphosphatkurve die Heilungsvorgänge beobachten kann. Howland und Kramers¹¹² legen Wert auf die Beziehung von Ca , PO_4 im Serum und sagen, daß das Produkt aus $\text{Ca} \times \text{P}$ Gehalt in Milligramm normalerweise größer als 40 sein muß. Wenn es kleiner als 30 ist, sei es absolut charakteristisch für Rachitis. Die Einschätzung dieses Produktes aus Ca und PO_4 Gehalt gilt nur bei Säuglingen und wachsenden Kindern. Bei normalen Erwachsenen ist durch den niedrigen PO_4 Gehalt eine Zahl, die kleiner als 30 ist, sehr häufig. György weist mit Recht darauf hin, daß auch bei einer durch Tetanie komplizierten Rachitis die Howland-Kramersche Formel nicht gültig ist.

Von verschiedenen Untersuchern wurde angegeben, daß die Alkaliereserve des Blutes eine deutliche Verminderung im floriden Stadium der Rachitis zeigt. Als dann noch György¹¹³ und andere Untersucher im Urin des Kindes eine vermehrte Ammoniakausscheidung fanden, hat man diese Erscheinung der „acidotischen Stoffwechselrichtung“ als ätiologisches Moment für die Rachitis

angesehen. Obwohl sowohl Titrationsacidität als auch aktuelle Reaktion des Harns des rachitischen Kindes keine charakteristischen Veränderungen aufzeigen glaubt doch Gyorgy in dem Verhältnis

$$\frac{\text{Titrationssäure} + \text{Ammoniakzahl}}{\text{N Ausscheidung}} < 100$$

einen Gesamtsäurekoeffizienten gefunden zu haben, der die acidotische Komponente augenscheinlich macht. Zweifellos zeigt das Blut in seinen Puffern einen Zustand, den man in ähnlichen Zuständen beim Auftreten von abnormen Säuren findet. Es dürfte aber nicht angängig sein, diesen Zustand der acidotischen Veränderung des Puffermilieus als ursächlich für die Rachitis anzusehen. Hier liegen Veränderungen vor, die gleichzeitig und parallel mit der Rachitis gehen, aber nicht ursächlich der Rachitis vorausgehen.

Schon frühzeitig hat man durch Bilanzversuche des Ca und HPO_4 Ions die rachitischen Erscheinungen zu erklären versucht. Normalerweise ist die Ca- und Phosphatbilanz immer sehr stark positiv. Die Bilanz bleibt auch bei der Pachtitis in den meisten Fällen positiv; die Retention ist nur viel geringer (Orgler¹¹⁶). In ganz schweren Fällen kann gelegentlich auch negative Bilanz auftreten. Der hauptsächlichste Ausscheidungsort für das Ca ist bei der Rachitis in gleicher Weise wie beim Normalen der Darm. Sowohl Ca als auch Phosphat gehalt des Stuhles sind bei der Rachitis viel höher wie bei normalen Kindern. Nach Telfer¹¹⁷ ist der Verlust an Phosphaten, die im wesentlichen durch den Kot und weniger durch den Harn ausgeschieden werden, relativ höher als der an Kalk. Das Problem der Rachitis ist durch den Bilanzversuch nicht zu erfassen. Der Bilanzversuch zeigt lediglich, daß im floridrachitischen Stadium mehr Kalk und Phosphat ausgeschieden wird als bei normalen Kindern. Hierbei muß nicht einmal die Bilanz negativ werden.

Die neuesten Forschungen über die Pachtitis haben das erfreuliche Resultat gezeigt, daß man sowohl die tierische als auch die menschliche Rachitis zu heilen instande ist. Sei es, daß man den Rachitiskranken mit ultraviolettem chemisch wirksamem Licht bestrahlt oder sei es, daß man ihm Lebertran oder bestrahlte Milch oder bestrahltes Ergosterin verabreicht. Durch alle diese Maßnahmen kann der rachitische Prozeß zur Abheilung und sekundär die Ca- und PO_4 Bilanz stark positiv gemacht werden. Durch die ausgedehnten Untersuchungen, die von den amerikanischen Forschern Heß¹¹⁸ und Rosenheim¹¹⁹ und von deutscher Seite aus von Gyorgy und Jenke¹²⁰ unternommen wurden, ist festgestellt worden, daß die Wirksamkeit der ultravioletten Strahlen die Gegenwart eines Sterins zur Voraussetzung hat, das eine OH-Gruppe und vor allen Dingen eine doppelte Bindung in seinem strukturellen Aufbau aufweist. Es ist aber erst Windaus und Pohl¹²¹ gelungen nachzuweisen, daß dieser rachitisverhütende Stoff nicht das Cholesterin selbst, sondern eine Begleitsubstanz des Cholesterins, nämlich in Bruchteilen von Milligrammen auch wiederholt umkristallisiertes Cholesterin anhaftet. Windaus¹²² konnte diese Substanz als Ergosterin identifizieren und feststellen, daß das Charakteristische dieses Sterins eine dreifache doppelte Bindung ist. Mit dieser Entdeckung rückt die Pachtitis in die Reihe derjenigen Krankheiten ein, welche wir als Avitaminosen (Deficiency Diseases) bezeichnen. Durch diese Erkenntnis sind wir in unserem Wissen über die Rachitis wohl ein großes Stück vorwärts gekommen. Wir können aber über den Mechanismus dieser Krankheit, über den Gesamtmechanismus der

Therapie der Rachitis.

bei der eigentlichen Rachitis. Die Bilanzversuche von Backlin¹²³ zeigen eine geringere Ca-Retention als gewöhnlich, aber doch positive Bilanzen, die

Rachitis variat.

angesehen. Obwohl sowohl Titrationsacidität als auch aktuelle Reaktion des Harns des rachitischen Kindes keine charakteristischen Veränderungen aufzeigen glaubt doch Gyorgy in dem Verhältnis

$$\frac{\text{Titrationssacidität} + \text{Ammoniakzahl}}{\text{N Ausscheidung}} \times 100$$

einen Gesamtsäurekoeffizienten gefunden zu haben, der die acidotische Komponente augenscheinlich macht. Zweifellos zeigt das Blut in seinen Puffern einen Zustand, den man in ähnlichen Zuständen beim Auftreten von abnormen Säuren findet. Es dürfte aber nicht angängig sein diesen Zustand der acidotischen Veränderung des Puffermilieus als ursächlich für die Rachitis anzusehen. Hier liegen Veränderungen vor, die gleichzeitig und parallel mit der Rachitis gehen, aber nicht ursächlich der Rachitis vorausgehen.

Schon frühzeitig hat man durch Bilanzversuche des Ca^{++} und HPO_4 Ions die rachitischen Erscheinungen zu erklären versucht. Normalerweise ist die Ca- und Phosphatbilanz immer sehr stark positiv. Die Bilanz bleibt auch bei der Rachitis in den meisten Fällen positiv, die Retention ist nur viel geringer (Orgler¹¹⁴). In ganz schweren Fällen kann gelegentlich auch negative Bilanz auftreten. Der hauptsächlichste Ausscheidungsort für das Ca ist bei der Rachitis in gleicher Weise wie beim Normalen der Darm. Sowohl Ca als auch Phosphatgehalt des Stuhles sind bei der Rachitis viel höher wie bei normalen Kindern. Nach Telfer¹¹⁷ ist der Verlust an Phosphaten die im wesentlichen durch den Kot und weniger durch den Harn ausgeschieden werden relativ höher als der an Kalk. Das Problem der Rachitis ist durch den Bilanzversuch nicht zu erfassen. Der Bilanzversuch zeigt lediglich, daß im floridrachitischen Stadium mehr Kalk und Phosphat ausgeschieden wird als bei normalen Kindern. Hierbei muß nicht einmal die Bilanz negativ werden.

Die neuesten Forschungen über die Rachitis haben das erfreuliche Resultat gezeigt, daß man sowohl die tierische als auch die menschliche Rachitis zu heilen imstande ist. Sei es, daß man den Rachitiskranken mit ultravioletem chemisch wirksamem Licht bestrahlt oder sei es, daß man ihm Lebertran oder bestrahlte Milch oder bestrahltes Ergosterin verabreicht. Durch alle diese Maßnahmen kann der rachitische Prozeß zur Aushedung und sekundär die Ca und PO_4 Bilanz stark positiv gemacht werden. Durch die ausgedehnten Untersuchungen, die von den amerikanischen Forschern Heß¹¹⁸ und Rosenheim¹¹⁹ und von deutscher Seite aus von Gyorgy und Jenke¹¹⁹ unternommen wurden, ist festgestellt worden, daß die Wirksamkeit der ultravioletten Strahlen die Gegenwart eines Sterins zur Voraussetzung hat, das eine OH Gruppe und vor allen Dingen eine doppelte Bindung in seinem strukturellen Aufbau aufweist. Es ist aber erst Windaus und Pohl¹²⁰ gelungen nachzuweisen, daß dieser rachitisverhütende Stoff nicht das Cholesterin selbst, sondern eine Begleitsubstanz des Cholesterins ist, die in Bruchteilen von Milligrammen auch wiederholt umkristallisiertem Cholesterin anhaftet. Windaus¹²⁰ konnte diese Substanz als Ergosterin identifizieren und feststellen, daß das Charakteristische dieses Sterins eine dreifache doppelte Bindung ist. Mit dieser Entdeckung rückt die Rachitis in die Reihe derjenigen Krankheiten, die wir als Avitaminosen (Deficiency Diseases) bezeichnen. Durch diese Erkenntnis sind wir in unserem Wissen über die Rachitis wohl ein großes Stück vorwärts gekommen. Wir können aber über den Mechanismus dieser Krankheit, über den Gesamtkomplex der

Ca-Bilanz bei Rachitis

Therapie der Rachitis

ache der mangelhaften Vitaminversorgung noch nichts aussagen. In gleichen Verhältnisse wie Rachitis tarda, von Riecklin¹²¹ zeigen eine hoch positive Bilanzen die

auf Phosphorlebertran steigen
wie bei der Rachitis und charakt

der Wirbelsäule (Kyphose) und des
Es fehlen auch genauere anatomische
Untersuchungen, inwieweit überhaupt die Spitzformen des Pubertätsalters, die
sich in ihrem klinischen Bilde von der Rachitis des Kindesalters wesentlich unter-
scheiden, mit der richtigen Rachitis zu identifizieren sind

Tetanie

sem, daß Tetanie und Spasmophilie im Kindesalter, ähnlich wie die Rachitis
in einer Veränderung des Kalk und Phosphatansatzes sich ausdrückt. Die
Vermutung (Stoltzner¹²²) aber, daß ein Ca Überschuß oder überhaupt eine
primäre Erkrankung des Ca Stoffwechsels uns zu einer ursächlichen Erklärung
der Tetanie führt, die in einer Überschwemmung des Organismus mit Ca Ionen
zu sehen wäre, mußte schon dadurch hinfällig sein, weil ein Überschuß von Ca
im Organismus die nervöse Erregbarkeit herabsetzen und nicht steigern würde.
Zudem kann heute als gesichert gelten, daß im Serum des tetaniekranken
Sauglings die Verminderung des Kalkgehaltes ein konstantes Symptom ist
(Howland und Marriott¹²³, Howland und Kramer¹¹², Tisdall¹²⁴,
Gyorgy¹¹³). Diese Hypocalcämie findet sich auch im latenten Stadium der
Tetanie. Auch bei der Tetanie der Erwachsenen sind niedere Kalkwerte gefunden
worden (Turpin¹²⁵, Underhill und Tileston¹²⁶, Gyorgy¹¹³). Es ist aber
bis heute noch unentschieden, ob die Hypocalcämie bei der Tetanie lediglich

Ca. und HPO,
Gehalt im Serum
bei Tetanie

Ver
zur

tenen Fällen von kindlicher Tetanie ohne Rachitis findet man sogar erhöhte Phos-
phatwerte. Die für die Rachitis geltende Produktgröße $Ca \times P < 40$ trifft
für die Tetanie nur selten wegen der erhöhten Phosphatwerte zu. Der
Quotient Ca/P , welcher bei florider Rachitis erhöht ist (normal = 2) sinkt
bei der Tetanie unter 2 herab. Eine eindeutige diagnostische Bedeutung, sowohl
der Produktgröße $Ca \times PO_4$, als auch des Quotienten Ca/P , kann weder für
die Rachitis noch für die kindliche Tetanie angenommen werden. Die Ansicht
daß die Tetanie durch eine Kalkverarmung des Organismus hervorgerufen wird
hat sich aus Kalkbilanzversuchen nicht erweisen lassen. Während bei der reinen
mit Tetanie nicht komplizierten Rachitis ein Zurückgehen der Ca-Retention
sicher ist, kann man aus den Kalkbilanzen bei der Tetanie nicht einmal den
Schluß ziehen, ob diese verminderte Kalkretention bei der Rachitis in der Tetanie
noch stärker zum Ausdruck kommt und sich in negativen Bilanzen äußert. Die
Befunde gehen so stark auseinander, daß man ebensoviel für wie gegen die
Annahme eines Ca Defizits anführen kann (Orgler¹¹⁶). Auch die Untersuchung

Kalkbilanzen
bei Rachitis und
Tetanie

Acidose und
Alkalose bei
Rachitis und
Tetanie

von Freudenberg und Gyorgy¹²⁸ und anderen Autoren wiederholt fest-
gestellte Senkung der Alkalireserve des Blutes trifft auch für die Tetanie zu.
Die Werte für den Gesamtkohlensäuregehalt (nach van Slyke) liegen bei der
Tetanie etwas höher als bei der Rachitis, erreichen aber nicht die Norm. Die
Annahme von Gyorgy und seinen Mitarbeitern, daß für die Ätiologie der

Tetanie die alkalotische Stoffwechsellage in einer in den Blutpuffern um Ausdruck kommenden Alkalose in Betracht zu ziehen sei (im Gegensatz zur Rachitis mit acidotischer Stoffwechsellage kompensierte Acidose) wird heute von György selbst nicht mehr aufrechterhalten. Zweifellos werden wohl bei der Tetanie und auch bei der Rachitis im Blutpuffer Veränderungen nach der einen oder anderen Seite durch sekundäre Störungen hervorgerufen. Sie sind aber nicht atologisch sondern parallel gehend mit der Störung zu bewerten.

Die Erwachsenentetanie bei parathyreoopriven Störungen die Arbeits- und Graviditätstetanie wie auch die Magen- und Hyperventilationstetanie sind in ihren chemischen Manifestationen der kindlichen Tetanie wenn auch nicht gleichzusetzen doch außerordentlich ähnlich. Auch hier finden sich niedere Werte für den Kalkgehalt des Serums. Von besonders pathognomonischer Bedeutung ist die Erscheinung daß nach Epithelkörperchenextirpation der Ca-Gehalt des Serums absinkt und bei Werten unterhalb 7 mg % tetanische Manifestationen auftreten (McCallum und Voegtlin¹²²). Snapper berichtete auf dem Kongreß für innere Medizin 1929 über einen Kranken bei dem ein Tumor eines Epithelkörperchens gefunden wurde und der im klinischen Zustand eine cystische Knochenerkrankung zeigte. Der Serumkalkgehalt betrug ein Vielfaches des normalen. Nach Extirpation des Epithelkörperchentumors sank der Serumkalkgehalt auf unternormale Werte und es traten tetanische Symptome auf (s. S. 703). Nach Epithelkörperchenextirpation dürfte wohl der ionisierte Anteil des Blutkalkes für den Kalkabfall von ausschlaggebender Bedeutung sein (Trendelenburg und Goebel¹²³). Collip¹²⁴ konnte zeigen daß Injektion von Epithelkörperchenextrakt den Kalkgehalt des Serums steigert und die tetanischen Syndrome zum Zurückgehen bringen kann. Hinsichtlich der Kalkbilanz gilt für die Erwachsenentetanie das gleiche wie für die kindliche Tetanie daß die Bilanzen nicht eindeutig sind aber eher nach der negativen als nach der positiven Seite neigen. Nach den vorliegenden Tatsachen scheint tatsächlich das Epithelkörperchenhormon irgendwie auf den Ca-Gehalt des Blutes einwirken zu können und besonders den ionisierten Ca-Anteil im Blute zu beeinflussen. Es scheint aber die Funktion der Epithelkörperchen sich nicht

Tetanie der
Erwachsenen
Kalkstoffwechsel
und Epithel-
körperchen

und K^+ und besonders von K^+ die Erregbarkeit sich steigert. Es wird jeder Vorgang der eine Kationenverschiebung im Blute zugunsten der Alkalien und besonders zugunsten des erregbarkeitssteigernden K^+ auslöst eine Übererregbarkeit zur Folge haben. Dies tritt bei den blutanalytischen Befunden bei der Tetanie in einem Absinken der Ca^{++} und dadurch in einem sekundären Überwiegen der Alkali-kationen in Erscheinung. In welcher Weise diese Milieuverschiebung bei den Kationen ausgelöst wird kann man mit Sicherheit nicht sagen jedoch scheinen wie bereits angeführt die Epithelkörperchen durch ihr Inkret hier einen regulatorischen Einfluß auszuüben.

Hier sei auch bemerkt daß bei der Tetanie die Werte für Guanidin und Methylguanidin im Urin und in den Faeces besonders bei der Erwachsenen Tetanie vermehrt gefunden wurden (Orr bzw. Noel Paton Findlay und Sharpe Sharpe¹²⁵, Frank und Kuhnau¹²⁶). Es scheinen die Bedenken die Greenwald¹²⁷ gegen die Methodik vorbringt gegen die Beweiskraft dieser Resultate berechtigt.

Therapie der
Tetanie

Eine pathologische Funktion der Epithelkörperchen kann primär durch eine Insuffizienz der Epithelkörperchen und sekundär durch eine übermäßige funktionelle Beanspruchung der Epithelkörperchen (Erbrechen saurer Massen Überventilation) zustande kommen. Nach diesen Überlegungen kann die Tetanie gleichviel welcher Ätiologie sie ist, symptomatisch dadurch heilend beeinflusst werden, daß man den ionisierten Anteil des Ca im Blute erhöht und dadurch den erregbarkeitssteigernden Einfluß der Alkalkationen mildert. Dies geschieht am besten durch Gabe von CaCl_2 , das rascher wirksam ist, als die organischen Kalksalze (*Calcium lacticum*, *Calcium citricum*). Man gibt 5–6 g *Calcium chloratum* über den Tag verteilt in Substanz oder in 10proz. Lösung immer mit Nahrung, am besten mit Milch vermischt, da die stark dissoziierte Salzlosung leicht zu Verätzung und Vergiftungserscheinungen führt. Organische Kalksalze sollen in Dosen von ca. 20 g gegeben werden. Da das *Calciumchlorid* bei oraler Applikation sehr unangenehm schmeckt und die Wirkung erst nach 24 Stunden zu erwarten ist, gibt man das Ca am besten intravenös, 2–5 ccm einer 10proz. CaCl_2 -Lösung oder eine Ampulle Afend, wodurch momentan der tetanische Kom.

Zeit

1 4 bis
6 g (Freudenberg und Gyorgy¹³⁵ und andere Autoren) als nützlich erwiesen.

Freudenberg und Gyorgy¹³⁵ sehen den Effekt, sowohl des Ca als auch der Ammoniumchlorid und phosphatgaben in einer Wirkung auf die Blutpuffer. Alle drei therapeutischen Maßnahmen verursachen eine Verschiebung der Blutpuffer nach der acidotischen Seite. Inwieweit diese Annahme zur Erklärung des tetanieheilenden Effektes berechtigt ist, steht noch zur Diskussion, zumal nach den Erfahrungen bei der Tetanie Erwachsener NH_4Cl Gaben niemals den schlagartigen Effekt zeigen, wie die Einverleibung von Ca Salzen. Die therapeutische Beeinflussung sowohl der Sughings als auch der Erwachsenenotetanie konnte bisher durch das Inkret der Nebenschilddrüse noch nicht erreicht werden.

Die Tatsach

saisonweise verm

zeigt, dürfte auf

systems treffen

stürzen mit gleichzeitig starker Luftfeuchtigkeit

sondern die Erregbarkeit des Nervensyste

kalamreichen Blutflussigkeit dürfte durch

Nach Christeller¹³⁷ ist die Osteomalacie die Rachitis des adulten

Skelets: sie bildet mit der Fröh und Spitrachitis eine pathologische Einheit, die der rachitischen Malacien. Dieser Ansicht haben sich die verschiedensten Autoren angeschlossen, indem sie diesen Komplex noch erweiterten und die

in gleicher Weise die Osteomalacie als die Rachitis des Erwachsenen zu bezeichnen und sie ätiologisch einheitlich mit der Rachitis aufzufassen. In noch viel stärkerem Maße wie für die Osteomalacie gilt dies für die osteoporotischen

Tetanie als
Saisonkrankheit

Osteomalacie

Krankheitserscheinungen im Hunger und im Alter. Der Zusammenhang der Osteomalacie mit inkretorischen Vorgängen der Keimdrüsen ist so offenkundig, daß man nicht an dieser Tatsache vorbegehen und einen Vorgang wie den der Knochenerweichung auch wenn man einen standigen Um- und Aufbau der Knochen im Erwachsenenalter zu Recht annimmt, etiologisch in gleichem Sinne erklären kann, als den ungenügenden Kalkappositionsvorgang im Kindesalter. Selbst wenn das histologische Bild beider Vorgänge vollständig gleich wäre, muß man sich doch ständig gegenwärtig halten, daß gleiche anatomische Bilder durch die verschiedensten Ursachen ausgelöst werden können. Die Rachitis ist eine ausschließliche Störung der Knochenverkalkung des wachsenden Organismus, die Osteomalacie ist eine Störung des Knochenumbaus des erwachsenen Organismus. Hier sind bereits fertige Knochen vorhanden, dort ist der Knochen erst in Bildung begriffen. Ist die Diskussion über die n o l o g i s c h e Einheit der Osteomalacie und der Rachitis auf Grund verschiedener Überlegungen noch verständig, so scheinen solche Überlegungen für die Hunger- und Greisenosteopathie nicht angängig. Hier handelt es sich offenbar um anatomisch und funktionell ganz anders geartete Vorgänge. Wir können den Zustand des Knochens wie wir ihn bei der Hungerosteopathie finden, im Tierversuch durch Ca - und besonders durch PO_4 -arme Nahrung nachahmen und alle Untersuchungen stimmen darin überein, daß die Knochenveränderungen bei Tieren nach Ca - und Phosphatarmer Kost, wie bei der Rachitis, noch mit der Osteomalacie etwas zu tun haben (Kellner¹²⁸, Hofmeister¹²⁹, Loll¹³⁰, Schmorl¹⁴¹, Ma¹⁴², Pho¹⁴³, Gal¹⁴⁴).

Der prozentuale Salzgehalt der Knochen bei Osteomalacie ist erniedrigt. Die Zunahme der organischen Substanz ist in nicht unerheblichem Maße durch Fettgewebe bedingt. Wie bei der Rachitis ist auch bei der Osteomalacie das Verhältnis $\text{CaO} : \text{I}_2\text{O}_5 : \text{CO}_2$ von der Norm nicht verschieden. Bei der Hungerosteopathie ist eine Verschiedenheit dieser Relation vorhanden (Loll¹³⁰), in dem die Phosphatkomponente in der Knochenasche abnimmt. Auch im Alter ist schon normalerweise eine Abnahme der Phosphate der Knochenasche vorhanden. In noch größerem Maße geschieht dies bei den senilen Osteoporosen. Schon durch diesen analytischen Befund der Knochen allein hehlt sich die Osteoporose von den malacischen Knochenerkrankungen ab.

Die Stoffwechseluntersuchungen des Ca - und PO_4 -Stoffwechsels bei der Osteomalacie zeigen die gleichen Erscheinungen wie bei der Rachitis. Es wurden positive und auch negative Kalkbilanzen gefunden. Eine Gesetzmäßigkeit besteht bei der Osteomalacie eben so wenig wie bei der Rachitis (Neumann¹⁴⁵, Sauerbruch¹⁴⁶, Hotz¹⁴⁷). Trotzdem kann man sagen, daß in den meisten Fällen der

Ca- und P-Stoffwechsel bei der Osteomalacie

bei der Osteomalacie

Tetanie kompliziert, so daß die Hypocalcämie nicht eindeutig auf das Konto der Osteomalacie zu setzen ist. Auch bei der kindlichen Rachitis finden wir als Hauptcharakteristikum Hypophosphatämie ohne Tetanie, bei der mit Tetanie

Der Zustand der Knochen bei Osteomalacie

Kalkstoffwechsel bei der Osteomalacie

Seit Fehling¹⁴⁹ bei der puerperalen Osteomalacie durch Kastration ausgezeichnete Erfolge erzielt hat ist die Frage des Zusammenhanges der Osteomalacie mit einer Überfunktion der Keimdrüsen erörtert worden. Bemerkenswert erscheint, daß verschiedentliche Untersuchungen des Kalkstoffwechsels nach der Kastration eine Änderung in der Kalkbilanz insofern eintreten sahen, daß nach der Kastration Ca und PO_4 erheblich mehr retiniert wird (Zuntz¹⁵⁰ Neumann¹⁵¹). Im Gegensatz zu diesen günstigen Phosphatbilanzen bei Erwachsenen konnte Luthje¹⁵¹ und auch Falk¹⁵² bei kastrierten Tieren keine sicheren Abweichungen der Kalkbilanz nach der Kastration feststellen. In neuerer Zeit hat man günstige Erfahrungen bei der Osteomalacie in gleicher Weise wie bei der Rachitis mit bestrahlter Milch, Lebertran und Ergosterin erzielt. Untersuchungen der Kalk- und Phosphatbilanz nach diesen therapeutischen Mitteln liegen nicht vor.

alkstoff
wei bei der
nger und
kr ess-
topathie

Im Hunger nimmt die Kalkausscheidung durch den Darm ab durch die Nieren etwas zu. Es scheint, daß im Hunger bei reichlicher Kalkausscheidung Magnesium zurückgehalten und thesauriert wird. Da im Hunger sich reichlich Säuren bilden dürfte die Mehrausscheidung von Kalk durch die Nieren in einer Ausscheidung von sauren Calciumsalzen zu suchen sein. Das Verhältnis der organischen zur anorganischen Substanz der Knochen bei der Hunger- und Kriegsosteopathie ist nicht verschoben. Sehr wichtig scheinen die Untersuchungen von Loh¹⁴⁸, welcher feststellte, daß bei dieser Kategorie von Knochenkrankungen sich im Gegensatz zum Normalen und zum rachitischen und osteomalacischen Knochen eine Verschiebung des Verhältnisses von CaO , P_2O_5 , CO_2 in der Knochenasche findet. Es zeigt sich hier eine ausgesprochene Verminderung des Phosphatanteils. Durch diesen Befund scheinen die Hungerosteopathien in Parallele zu stehen mit den experimentellen Osteopathien, die durch Kalk- und besonders Phosphatentzug erzeugt werden. Langer ausgedehnte Bilanzversuche liegen bei uns vor, die sich durch den folgenden Verlauf wahrscheinlich auch hier aus den Zahlen hervorgehen. Über den Gehalt von Asche keine Angaben vorhanden. Aus den

1

im Knochen. Lediglich Adlersberg¹⁵⁴ fand eine vermehrte Ammoniakausscheidung im Urin, was darauf schließen läßt, daß wenig Phosphate ausgeschieden werden. Bei der senilen Osteoporose fanden Fritienne und Douplais¹⁵⁵ stark negative Kalkbilanzen, Verminderung des Ca-Gehaltes der Knochen und Vermehrung des Ca-Gehaltes der Weichteile gegenüber der Norm.

Bei der Hungerosteopathie ist der Übergang zur normalen Ernährung mit gemischter Kost mit genügendem Ca- und PO_4 -Gehalt gleichbedeutend mit der Heilung der Krankheit.

Kalkabscheidungen in den verschiedensten Organen, bei denen eine infektiöse, toxische oder rein chemische Noxe zu Veränderungen der Vitalität des Gewebes, die sich bis zur Nekrose gesteigert haben können, geführt haben sind für den pathologischen Anatomen eine geläufige Erscheinung. Hierher gehören

Kalk
niederschläge
in den Organen

die Verkalkung verlassender tuberkulöser Herde besonders in den Lymphdrüsen die Verkalkung von Thromben periartikulärem Bindegewebe (Duplay) von Schleimbeuteln und besonders auch die Verkalkung von regressiv veränderten Gefäßwänden. Inwieweit die Kalkmetastase (Virchow¹⁵⁴) eine Kalkablagerung in gesunden Organen bei knochenzersetzenden Prozessen bedeutet steht noch zur Diskussion. Wie bereits ausgeführt wird erst dann ein Gewebe zum Kalkfänger wenn es in seiner Vitalität geschädigt ist.

Eine besondere Anomalie der Verkalkung stellt die Kalksicht und die im ganzen Körper diffus im Bindegewebe auftretende Verkalkung (Calcinosis uni

Kalksicht
Calc. no. 15
universa 3

noch von der der sekundären

Krankheitsbilder. Die Kalkablagerungen imponieren wie Gichttophi zeigen mitunter weiß gelbliche Konkremente die durch die Haut durchschimmern und auch die Haut durchbrechen und exulcerieren können. Von den deutschen Autoren wurden bei all diesen Kranken gleichzeitig Veränderungen der Haut beschrieben welche der Sklerodermie nahestehen. Zwei Kranke welche ich selbst beobachtete zeigten ebenfalls sklerodermieartige Veränderungen bei der einen der Kranken standen die sklerodermieartigen Veränderungen sogar im Vordergrund der Erscheinungen (s. Abb. 8⁷).

Ausführliche Untersuchungen des Kalkstoffwechsels liegen bei diesen

Als Calcinosis universalis ist eine Erkrankung beschrieben bei der die Ver

solche Krankheitsbilder beschrieben. Marchand und Verse wiesen in ausführlichen pathologischen an Bindegewebe nicht aber unterliegt und daß dem aus unbekannten Ursachen auch hier vor der Verkalkung eine regressive Veränderung des Gewebes und sekundäre Verkalkung. Besonders beweisend für diese Tatsache sind die Unter

Periode	Datum	Régime	N				Na					K			
			Ein	Aus	Harn Kot	Bilanz	Ein	Aus	Harn Kot	Bilanz	Blut	Ein	Aus	Harn Kot	Bilanz
1	12 II	Normal	11.09	13.96	12.9	-2.37	2.68	2.70	2.65	+0.18	—	5.76	5.43	4.82	+0.33
	14 II				1.04				0.00					0.43	
	15 II				10.79				1.04					3.88	
2	17 II	Normal	11.01	12.43	1.64	-0.52	2.63	1.77	0.09	+0.66	—	5.33	4.89	0.71	+0.79
	17 II				1.64				0.09					0.71	
3	23 II	Normal	13.84	16.58	14.82	-2.74	2.89	2.90	2.85	-0.06	225	4.01	6.53	5.67	-2.32
	25 II				1.76				0.10					0.91	
	26 II				15.83				2.93					4.57	
4	28 II	Ca Belastung	13.40	15.90	2.13	2.51	3.20	4.03	0.10	-0.78	219	4.42	5.42	0.80	-1.00
	28 II				2.13				0.10					0.80	
5	3 III	Normal	14.79	10.66	14.40	-0.87	3.30	4.00	3.83	-0.70	206	4.81	5.87	4.89	-1.06
	5 III				1.29				0.07					0.99	
	6 III				13.77				3.73					3.40	
6	8 III	Ca Belastung + Ephetonin	15.71	17.10	3.33	-1.40	2.31	3.86	0.13	-1.55	194	5.14	4.69	1.29	+0.45
	8 III				3.33				0.13					1.29	
7	12 III	Normal	13.77	18.40	15.97	-4.69	2.28	3.14	3.06	-0.88	221	4.71	5.78	4.71	-1.07
	14 III				2.53				0.04					1.07	
	15 III				15.62				2.63					3.90	
8	17 III	Ca Entziehung	10.61	18.01	2.39	2.49	2.08	2.72	0.09	-0.64	201	2.96	4.81	0.89	-1.85
	17 III				2.39				0.09					0.89	

Aus diesen Zahlen geht hervor, daß weder die Ca- noch die Phosphat Bilanz gestört ist. Belastungsversuche mit Calcium citricum zeigen, daß auch ein übermäßiges Kalkangebot nicht zu einer besonders starken Retention führt.



Abb. 80. Calcinosis universalis bei einem 11-jährigen Mädchen. Der ganze Körper ist bedeckt von soliden Kalkknötchen und aufgetriebenen geschwulstig veränderten Kalkknötchen.

Durch gleichzeitige Gabe von Ephetonin bei dem Belastungsversuch konnte sogar entsprechend dem Verhalten eines Gesunden fast eine vollständige Ausscheidung des im Überschuß zugeführten Kalkes erzielt werden (s. Tabelle).
In der Ca-Entziehung wurde weder die Kalkbilanz noch die Kalkretention beeinflusst. Die Kalkbilanz wurde durch die Entziehung von Kalk nicht beeinflusst.

Ca					Mg					Cl					P				
Ein	Aus	Harn Kot	Bilanz	Blut	Ein	Aus	Harn Kot	Bilanz	Blut	Ein	Aus	Harn Kot	Bilanz	Blut	Ein	Aus	Harn Kot	Bilanz	Blut
g	g	g	g	mg%	g	g	g	g	mg%	g	g	g	g	mg%	g	g	g	g	mg%
585	496	0.36 4.60	+0.90	—	0.30	0.32	0.11 0.21	+0.04	—	54	517	5.03 0.14	+0.25	—	1.04	0.67	0.17 0.50	+0.57	—
542	511	0.31 4.80	+0.31	—	0.30	0.32	0.10 0.22	0.02	—	509	34	3.34 0.13	+2.52	—	1.16	0.84	0.30 0.54	+0.32	—
489	430	0.34 3.98	+0.59	7.4	0.21	0.37	0.13 0.4	0.16	3.8	878	648	8.3 0.16	+0.28	—	0.70	1.32	0.51 0.81	-0.62	11.4
247	151	0.46 14.6	+9.6	15.0	0.22	0.30	0.11 0.19	0.08	7.7	594	870	8.03 0.17	0.76	—	0.93	0.92	0.3 0.54	0.02	16.9
485	392	0.30 3.62	+0.93	7.8	0.13	0.36	0.11 0.67	-0.23	3.0	83	4	7.59 0.12	0.58	390	0.52	1.72	0.69 1.03	-1.20	12.8
230	208	0.55 20.2	+2.2	7.3	0.20	0.43	0.14 0.3	0.23	3.4	5	629	9.99 0.30	0.51	368	0.71	1.24	0.36 0.89	-0.53	11.1
595	416	0.35 3.8	+1.9	5.9	0.23	0.37	0.13 0.4	0.14	3.9	51	0.39	6.20 0.19	1.21	398	0.89	1.35	0.61 0.74	-0.46	16.4
011	261	0.19 2.41	-2.50	6.5	0.10	0.35	0.14 0.23	-0.25	3.5	64	516	6.06 0.10	-1.54	411	0.41	1.53	0.9 0.58	-1.12	11.4

schweren Gewebsschädigung die sekundär zur Verkalkung geführt hat. Die Vorgänge, welche bei der mit Sklerodermie einhergehenden Kalknieht und bei der Calcinosis universalis zu den regressiven Veränderungen im periartikulären



Abb. 87 (Calcinosis universalis) hohle Kalkknoten in der Niere

Bindegewebe geführt haben, sind mit großer Wahrscheinlichkeit endogener Natur. Sie sind aber in ihrer Ätiologie noch vollständig unbekannt.

sind während der Rest sich auf die Körperzellen verteilen dürfte. Beonders in den Kernen der Zellen sei Eisen vorhanden. Schätzungsweise werden in 24 Stunden wie Lichtwitz¹⁶⁸ angibt 90 ccm Blut = 12.5 g Hämoglobin abgebaut und zu Gallenfarbstoff verändert. Das Hämoglobin enthält 0.336% Eisen, so daß täglich 42 mg Eisen endogen anfallen. Die Eisenausscheidung ist kleiner als diesem Werte entspricht. Es muß daher ständig Eisen entweder wieder zum Hämoglobin oder Zellaufbau verwendet oder im Organismus abgelagert werden. Im Harn wird täglich nur ca. 1 mg ausgeschieden. Die Hauptmenge verläßt durch den Dickdarm den Körper. Fr. Müller¹⁶⁹ gibt beim Hungerkünstler Cetti 7 mg Eisenverlust durch den Darm pro die an.

Der minimalste Eisenbedarf ist etwa um 10 mg pro Tag gelegen. Wir führen in der Regel im späteren Leben durch die reichliche Gemüsenahrung eine viel größere Menge zu, so daß wir nicht in Gefahr kommen, an die Minimalgrenze heranzukommen. Hornemann¹⁷⁰ gibt als tägliche Zufuhr für erwachsene Männer ca. 106 mg, für erwachsene Frauen ca. 91 mg Fe_2O_3 an. Der Organismus dürfte stets einen Überschuß von Eisen zu Gebote haben.



Abb. 88. Calceinosis universalis. Kalkenaufnahme des Oberschenkelknochen. Die wolkigen Schatten stellen die diffusen Kalkablagerungen im Bindegewebe dar.

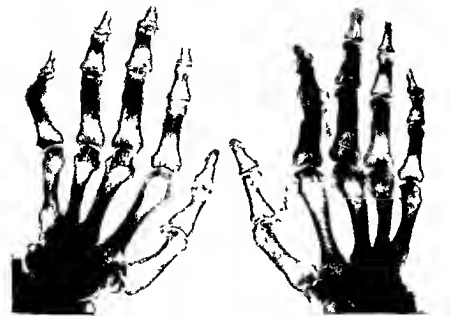
Es ist merkwürdig, daß nicht nur das endogen anfallende Eisen, sondern auch per oral gereichte Eisenmengen retiniert werden. Der Körper besitzt in ausgesprochenem Maße die Eigenschaft, Eisen zu stapeln. Aus diesem Grunde ist wie Queckenstedt¹⁷¹ hervorhebt, es nahezu unmöglich, Eisenbilanzen aufzustellen. Nach starken Blutverlusten verarmen alle Eisendepots. Das Nahrungs-eisen genügt dann nicht, den Bedarf zu decken.

Die engen Beziehungen des Eisens zur Hämoglobinbildung lassen eine Änderung des Eisenstoffwechsels am ehesten bei Blutkrankheiten erwarten. Merkwürdigerweise gibt es keine Anämie, die durch einen Eisenmangel entsteht. Im Organismus ist immer genügend Eisen vorhanden. Es läßt sich auch durch Eisenentzug keine stärkere Anämie erzeugen. Die Bedeutung eisenarmer Ernährung beim Tiere tritt erst bei späteren Generationen in Erscheinung. M. B. Schmidt¹⁷² zeigte die Folgen eisenarmer Ernährung bei Mäusen, die erst in der zweiten Generation auftritt. Durch Zufuhr von Eisen ist sofort wieder

normales Verhalten hergestellt. Es ist eine lange diskutierte Frage, ob bei Zufuhr von anorganischem Eisen überhaupt Eisen durch die unverehrte Schleimhaut resorbiert wird. Hunkel¹⁷³, Quincke und Hochhaus¹⁷⁴, neuerdings Barkan¹⁷⁵ zeigen, daß tatsächlich Eisen zur Resorption gelangt. Hosslin¹⁷⁶, Abderhalden¹⁷⁷, Franz Müller¹⁷⁸, Hausermann¹⁷⁹ wiesen übereinstimmend nach, daß bei Eisenzufuhr die Blutfarbstoffbildung zunimmt. Der Einwand, daß das Eisen

Inwie
n kann
owitz¹⁸⁰

diskutiert und gesehen, daß zweiwertiges Eisen in Porphyrin substituierbar ist



hungen die Entstehung des Hämoglobins untersucht. Er fand im Filotterige Hühnchen bereits Hämoglobin, was so schlecht der synthetische Verbindung, der Hämoglobinsäure, im wachsenden Hühnchen auch die Überführung des Vorstadiums in die Hämoglobinsäure Verbindung ein. Auch bei Säugetieren liegen ähnliche Verhältnisse vor. Die Säuglingsnahrung ist außerordentlich eisenarm. 100 g Kuhmilch enthalten nur ca. 2 mg Eisen. Die Hämoglobinsäure während der Laktationsperiode bedarf

sitzen soll, während der Laktationsperiode in Hämoglobin umgewandelt wird.

Aus diesem Grunde ist es verstandlich, daß Kinder, die allzulange ausschließlich mit Milch gesaugt

Eisen zugeführt w

dieser Sachlage h

darauf hingewiesen, daß man Säuglingen recht bald schon Gemüse füttern soll

Alle Gemüse sind eisenhaltig

Wenn Blutfarbstoff innerhalb des Organismus in allzu großer Menge zerfällt, so beobachtet man besonders in der Leber und Milz ein eisenhaltiges Pigment das man als Hämoxidin bezeichnet Bei der Besprechung der Pigmente wurde bereits gezeigt (S 527), daß das Hämoxidin kein eigentliches Pigment, sondern lediglich eine Eisenablagerung in den Zellen, wahrscheinlich eine Eisen Eiweiß Verbindung ist

Fassen wir unsere Kenntnisse über den Eisenstoffwechsel zusammen so sehen wir, daß der Mensch Hämoglobin aus anorganischem Eisen aufbauen kann und daß aus diesem Grunde die Zufuhr von Eisen aus therapeutischen Gründen angezeigt erscheint, wenngleich nicht erwiesen ist, daß das mit der Nahrung gereichte Eisen in Hämoglobin übergeht Im menschlichen Organismus ist immer genügend Eisen vorhanden Eine Erkrankung des Erwachsenen aus Eisenmangel ist nicht bekannt

Der Wasserhaushalt.

Der menschliche Körper besteht, wie sehr viele Organismen zum größter Teil aus Wasser Der Begriff Wasser ist in seiner funktionellen Stellung im Organismus vielseitig Das Wasser dient als Lösungsmittel Es kann, wie wir auf S 584 ausgeführt haben, selbst die Rolle eines Minerals spielen (Hydratation, Quellungswasser) Ferner entsteht Wasser als Stoffwechselendprodukt bei der Verbrennung Es erscheint wunderbar, daß trotz dieser funktionellen Differenziertheit des Wassers der Wasserbestand des Gesamtorganismus wenig

des Gesamtorganismus ausgleichen können

Der Wasserbestand

Der älteste Versuch von Chaussier¹⁸³, der eine menschliche Leiche im Backofen getrocknet hat, ergab 90% Wasser Bei dieser Art der Trocknung sind aber viele flüchtige, organische Bestandteile verlorengegangen, so daß diese Angabe als erheblich zu hoch angesehen werden muß Spätere Untersuchungen zeigen, daß der Wassergehalt des Menschen, besonders im embryonalen aber auch noch im Säuglingsalter schwankt, um im Erwachsenenalter ziemlich konstant zu bleiben Im embryonalen Alter werden folgende Zahlen angegeben (Fehling¹⁸⁴)

Embryo von 6 Wochen	97,5%
" " 4 Monaten	92 %
" " 6 Monaten	85 %
" " 9 Monaten	74 %

Nach diesen Autoren und nach den älteren Angaben von Eckert¹⁸⁵ ist der kindliche Organismus wasserreicher als der des Erwachsenen Die Angaben über den Wassergehalt des Erwachsenen schwanken zwischen 58% (Gerhartz¹⁸⁶) bis 66% (Volkman¹⁸⁷) Es dürfte sehr schwer sein, für den Gesamtorganismus

so bleibt ein Teil des Wassers mit dem Eiweiß zurück. Die Menge des Wassers, welche an dem lyophilen Kolloid Eiweiß haften bleibt, ist nicht nur von der Art des Eiweißes, sondern auch von dem Zustand des Milieus (Reaktion, Anionen, Kationen) abhängig. Der Druck, welcher nötig wäre, um das Wasser aus dem Kolloid zu entbinden, heißt **Quellungsdruck**. Schade bezeichnet den Quellungsdruck des Plasmaeweißes als **onkotischen Druck** des Plasmaeweißes.

Die Menge wurde bei einer verschiedenen m zu bestimmen.

Die Lymphe

Über die Gesamtmenge der Lymphe existieren kaum zuverlässige Angaben. Man schätzt den Bestand an strömender Lymphflussigkeit auf ca. 1 Liter. Der größte Teil des im Organismus enthaltenen Wassers findet sich in den Organgeweben und in der Zwischensubstanz. Die sog. Gewebs- oder Zwischenflussigkeit dürfte im lebenden Zustand ständig in Bewegung sein. Jede Zelle enthält ebenfalls Wasser, so daß wir im Gesamtorganismus zwischen in-gehabiten und ungehabiten Wegen strömender Flussigkeit und zwischen Zellflussigkeit zu unterscheiden haben.

Wassergehalt
der Lymphe

spalten regeln. Die älteste Auffassung, daß der Flüssigkeitsaustausch zwischen Capillaren und umgebendem Gewebe vom hydrodynamischen Druck unter dem die Flussigkeit steht, abhängig ist, stammt von Ludwig¹⁸⁸. In dem

Capillaren und Gewebe der hydrodynamische Druck der durchstromenden

Heidenhain¹⁹¹ auf vitale Vorgänge der Capillarendothelien bezieht. diametral gegenüber Heidenhain¹⁹¹ ging davon aus, daß Einwirkungen auf den Lymphstrom durch Zufuhr verschiedener Substanzen erzielt werden, die in keiner Weise durch den Filtrationsdruck erklärt werden können. Es sei hier nicht auf die Einwirkung der verschiedenen chemischen Agenzien auf die Lymph

bildung die Heidenhain zu der Einteilung in Lymphagoga I und II Ordnung führten, sondern lediglich die Tatsache hervorgehoben, daß Heidenhain entgegen der Ludwig'schen Auffassung annahm, daß es Stoff gibt die unabhängig vom hydrodynamischen Druck den Flüssigkeitsaustausch zwischen den gebähten und ungehähten Flüssigkeitsreservoirs regeln. Die Wirkung dieser chemischen Agenzien wurde in Abhängigkeit gestellt von einer sekretorisch vitalen Funktion der Endothelzelle. Siebeck¹⁹³ hat zweifellos recht wenn er an dem Begriff des vitalen Sekretionsprozesses als Erklärung Anstoß nimmt. Man weiß ja nicht, welche Kräfte den Sekretionsprozeß in der Zelle auslösen, ob nicht hier auch letzten Endes physikalisch-chemische oder dynamische Vorgänge eine Rolle spielen. Es mochte mir aber doch scheinen, daß man den Begriff der vitalen Funktion der Endothelzelle für den Stoff und Wasser austausch beibehalten soll, weil er sich in unseren Vorstellungen in dem Sinne eingebürgert hat, daß wir unterscheiden zwischen Austauschvorgängen physikalisch-chemischer Natur (Osmose usw.), die wir nach physikalisch-chemischen Gesetzen verfolgen können, und cellular bedingten Austauschvorgängen, bei denen uns vorläufig und wohl auch immer ein gesetzmäßiges Verstehen versagt bleiben wird. Mit dieser Auffassung der Austauschvorgänge zwischen gebähtem und ungehähtem Flüssigkeitsstrom sind wir zur dritten Komponente dieser Regulation gekommen, der Regulation, welche durch physikalisch-chemische Gesetze erklärt wird. Der Flüssigkeitsaustausch durch die Kapillarwände vollzieht sich in gewissem Maße vergleichbar mit dem Flüssigkeitsaustausch durch eine semipermeable Membran. Der Flüssigkeitsaustausch hängt von den Eigenschaften der Membran ab. Je nach der Konzentration der gelösten Stoffe zu beiden Seiten der Membran kommt es entsprechend den Partialdrücken der molekulargelosten Stoffe zu Ausgleichsstromungen. Für diese osmotischen Vorgänge gelten die Gesetze des Gasdruckes, wonach der Druckausgleich sich nach den Partialdrücken der einzelnen Gase, in diesem Falle der einzelnen in Wasser gelösten Moleküle und Ionen richtet.

Die an einfachen Modellversuchen gewonnenen Erkenntnisse über Diffusionsvorgänge haben natürlich nur zum Teil für die Austauschvorgänge zwischen Blutflüssigkeit und Gewebe Gültigkeit, da die Verhältnisse im Blutplasma das eine kolloidale und molekulare Lösung großer und kleiner Moleküle darstellt viel komplizierter liegen. Siebeck¹⁹³ hat in seinen Versuchen die komplizierte Natur der vorhandenen Verhältnisse an dem Modell der roten Blutkörperchen gezeigt. Mit Recht weist er in seinem Referat über den Wasserhaushalt darauf hin, daß womöglich nicht die ganzen dissoziierten Ionen als wirksame Träger des osmotischen Druckes in Rechnung zu setzen sind, da auch mit einer Adsorption der Elektrolyte an große Oberflächen gerechnet werden muß. Es konnte also der Fall eintreten, daß die wirksame Konzentration des dissoziierten Elektrolyten nicht dem entsprechen würde, was wir durch die Elementaranalyse feststellen. Trotzdem durfte die Bedeutung der physikalisch-chemischen Gesetze für den Stoffaustausch einer wässrigen Lösung die Elektrolyte enthält in weiterem Sinne darauf hingewiesen, daß für die osmotischen Bewegungen an den Capillarwänden ähnliche Verhältnisse vorliegen wie sie von Donnan als anormale Osmose beschrieben sind. Das Donnan'sche Gesetz (Donnan'sches Membrangleichgewicht) besagt, daß in einer Lösung kolloide Ionen, wie sie die elektrisch geladenen Komplexe der Plasmaerweißkörper darstellen, mit den Ionen eines Elektrolyten in einer Lösung vorhanden, und ist diese Lösung durch eine Membran von der Lösung des gleichen Elektrolyten getrennt, so verteilen sich die Ionen des

des Nabeus

Die Eiweißkörper sind isoelektrisch (maximal entladen) im sog. isoelektrischen Punkt. Dieser Punkt gibt diejenige Reaktion an, bei welcher das betreffende Protein nur ein Minimum an Ionen abgibt. Es sind positive wie negative Ionen in kleinstmöglichem Betrage im isoelektrischen Punkt vorhanden. Der isoelektrische Punkt für das Serumalbumin liegt bei p_H 4,7 für Globulin bei 5,4 für Lyoglobulin bei 6,5. Bei niedrigerem p_H also auf der sauren Seite geben die betreffenden Eiweißkörper Kationen ab, bei höherem p_H auf der basischen Seite Anionen. Für den Flüssigkeitsaustausch an den Capillarwänden kommt nur eine Peaktionslage in Frage, bei der im Membrangeleichgewicht Anionen nach außen durchtreten, während Kationen zurückgehalten werden. In folgendem Schema, das einer zusammenfassenden Darstellung der Ödempathologie von Oehme¹⁰⁶ entnommen ist, bezeichnet x die Konzentration der nicht permeierenden Kolloidanionen R^- und der diesen entsprechenden Kolloidkationen Na^+ , y bezeichnet die Konzentration der hierin diffundierten Na^+ und Cl^- , z die noch verbleibende $NaCl$ -Konzentration der Außenlösung.

Donnansches Membrangeleichgewicht Schema (Nach Oehme)

Außenlösung				→ Q. Membr. ←				Inn. Lösung			
inn. n.		auß. n.						inn. n.		auß. n.	
R^-	Na^+	Cl^-	Na^+	P^-	Cl^-	Na^+		Cl^-	Na^+		
x	x	$x+y$	$x+y$	z	y	$x+y$		x	x		

Die Summe der Anionen ist gleich derjenigen der Kationen auf jeder Seite (Gesetz der Elektroneutralität). Loeb¹⁰⁷ zeigte, daß der Donnansche Ver-

hältnis x von der Konzentration des Kolloides selbst, sondern von dem Konzentrationsverhältnis x abhängen. Gegenüber Übertragung der Loeb'schen Versuche auf die Verhältnisse des Flüssigkeitsaustausches in den Capillarwänden sind die verschiedensten Einwände gemacht worden (Rona und Petow¹⁰⁸, Hill¹⁰⁹). Siebeck¹¹⁰ betont, daß das Verhältnis der Elektrolytkonzentration zu der Konzentration der Kolloide im Organismus ganz anders ist als in den Modellversuchen. Schon lange bekannte Tatsache: das Serum wie auch ungel. HCO_3^- Verteilung

gesdruck im Plasma für Quellungsdruck.

den Flüssigkeitswechsel zwischen Blut und Gewebe besonders hervorgehoben. Der Quellungsdruck im Plasma ist abhängig von der Art und dem Zustand der

kolloide von der Einwirkung von Elektrolyten und oberflächenaktiver Stoffe auf die Kolloide. Der tatsächlich vorhandene Quellsdruck des Eiweißes im Blutplasma soll sechszigmal so groß sein wie der osmotische Druck im Plasma. Ellinger konnte bei künstlich durchbluteten Froschteilen nachweisen, daß Beziehungen bestehen zwischen den gefundenen Werten des Quellsdruckes und dem Flüssigkeitsaustritt aus der Gefäßbahn. Ellinger ging sogar so weit, den Einfluß direkt wirkender Arzneien so zu erklären, daß sie den Quellsdruck des Plasmas erhöhen oder erniedrigen. Die Auffassung Ellingers blieb nicht unwidersprochen. Oehme²⁰⁰ konnte zeigen, daß zwischen Flüssigkeitsaufnahme und Wasserbindung der Kolloide im Plasma kein nachweisbarer Zusammenhang besteht. Schade²⁰¹ hat Einwände gegen die methodische Bestimmung des Quellsdruckes durch Ellinger erhoben und glaubt in seinem Verfahren der Messung des osmotischen Druckes (Bezeichnung Schades für Quellsdruck) ein besseres Kriterium gefunden zu haben. Schade geht insoweit mit Ellinger einig, daß er dem osmotischen Druckgefälle zwischen Blutplasma und angrenzender Gewebsflüssigkeit für den Flüssigkeitsaustausch einen wesentlichen Einfluß zuschreibt. Siebeck¹⁹⁹ wendet gegen alle diese Auffassungen dem Quellsdruck der Kolloide für den Flüssigkeitswechsel aus schlaggebender Bedeutung zuzumessen, ein, daß diese Versuche zur Voraussetzung eine in ihren physikalischen Eigenschaften konstante Gefäßwand und während doch die Verhältnisse in Wirklichkeit durch die wechselnde Permeabilität der Gefäßwände viel komplizierter liegen. Die Untersuchungen Ellingers und Schades haben aber zweifellos einen neuen Gesichtspunkt für den Flüssigkeitswechsel zwischen Blut und Gewebe ergeben, der zusammen mit den bisherigen physikalisch-chemischen Betrachtungen der normalen und anormalen (Donnan'sches Membrangeleichgewicht) Osmose das physikalisch-chemische Geschehen in den Vordergrund für den Flüssigkeitsaustausch stellt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auch die Flüssigkeitsbewegung zwischen den gebahnten Wegen der Capillaren und den ungebahnten Wegen der Gewebe von drei Faktoren abhängig erweist: die im hydrodynamischen Druck, in dem Zustand und der Funktion der Capillarendothelien und in physikalisch-chemischen Gesetzmäßigkeiten begründet sind. Ein weiteres Moment, das ebenfalls für diesen Flüssigkeitsaustausch in Frage kommt, ist die Funktion der blindackartig in die Gewebsflüssigkeit eintauchenden Lymphgefäße. Bei Verlegung dieser Lymphabflußwege kann es ebenfalls zu Störungen des Flüssigkeitsaustausches zwischen Capillaren und Gewebsflüssigkeit kommen.

Die Flüssigkeitsbewegung zwischen Gewebsflüssigkeit und Zelle liegt noch komplizierter als die dargestellten Verhältnisse des Flüssigkeitsaustausches zwischen Capillaren und Gewebsflüssigkeit. Die grundlegenden Untersuchungen von Overton²⁰² welche zwar heute in ihrer ursprünglichen Deutung nicht mehr aufrechterhalten werden können, zeigen, daß Zellen in isotonischer Lösung verschiedener Neutralsalze ihren Wasserbestand aufrechterhalten. In verdünnten Lösungen dieser Salze nehmen die Zellen Wasser auf. In konzentrierteren geben sie Wasser ab. Es scheint demnach, daß die Wasseraufnahme der Zelle in gehendem Maße vom osmotischen Druck der umgebenden Lösung abhängig ist. Die Wasseraufnahme und Abgabe geht in ihrer Größenordnung nicht parallel der Größenordnung der Änderung des osmotischen Druckes. Overton hat bereits darauf hingewiesen, daß bei der die Volumenveränderung bedingenden Wasserbewegung der Zelle nicht alles Wasser in der Zelle bettedigt ist, sondern daß nur diejenigen Phasen, welche die Eigenschaften einer Lösung haben, die Wasserbewegung mitmachen. Siebeck¹⁹⁹ zeigte an Modellversuchen an roten Blutkörperchen, daß etwa der dritte Teil eines roten Blutkörperchens Phasen

mit der Eigenschaft einer Lösung enthält welcher bei Änderung des osmotischen Außendruckes die Flüssigkeitsbewegung mitmacht. Wir sehen in der Zelle ähnliche Verhältnisse wie im Plasma: das Wasser ist in verschiedenem Zustande vorhanden, teils als Lösungswasser, teils als Quellungswasser. Overton glaubt, daß die Flüssigkeitsbewegung von der Zelle und in die Zelle sich durch eine Plasmahaut vollziehe, die zwar nicht histologisch als Membran zu erkennen ist, die aber strukturell von Lipoiden aufgebaut wäre. In diese Membran können nur lipoidlösliche Stoffe eindringen, während die meisten Neutralsalze lediglich osmotische Wirkungen im Sinne einer Wasserbewegung entfalten. Aus der Theorie von Overton ist die Tatsache schwer erklärlich, daß Wasser von der

Voraussetzung der Lipoidlöslichkeit für das Eindringen in die Zelle nicht möglich. Alle Hülfsypothesen wie die Mosaiktheorie von Nathanson²⁰³ und die Heranziehung sekretorischer vitaler Vorgänge können die ursprüngliche Overtonsche Deutung nicht aufrechterhalten.

Die Untersuchungen von Hofmeister²⁰⁴ und seiner Schule über die Quellung von Gelatinestückchen in verschiedenen Lösungen sind in weitgehender Weise auch auf die Flüssigkeitsbewegungen zwischen Zelle und Gewebsflüssigkeit angewandt worden. Hofmeister und seine Schüler fanden, daß die Quellbarkeit der Gelatine die Aufnahmefähigkeit für Wasser durch Säuren und Alkalien wie auch durch Neutralsalze begünstigt wird. Bei den Neutralsalzen sollen hierbei die Anionen die hauptsächlichste Wirkung entfalten. Es besteht aber zwischen diesen beiden Größen dem Einfluß der H^+ -Konzentration und der Neutralsalze ein Quellungsantagonismus, indem die Quellung in saurer und alkalischer Lösung durch Neutralsalze herabgesetzt wird. Ein solcher Quellungsantagonismus soll auch zwischen ein- und mehrwertigen ($Mg < Ca < Ba <$

Einfluß der Quellung

Sinne sprechen auch die Versuche von O. Warburg⁹⁷, der sowohl für Zell

Loewe aufgezeigten Verhältnisse der Adsorption und der Oberflächenwirkung in ihrer Allgemeingültigkeit erschüttert wird, so lassen sich doch gemeinsame Gesichtspunkte, die beide Auffassungen miteinander verbinden, finden, wenn man annimmt, daß auch die lipoiden Substanzen durch Adsorption und Oberflächenwirkung an den Grenzflächen festgehalten werden und so auf die Oberflächenspannung der durchtretenden Flüssigkeiten einwirken und so auf die Osmotik einwirken.

In gleicher Weise wie für den Flüssigkeitsaustausch durch das Capillarendothel ist auch für den Flüssigkeitsaustausch durch die Zellbegrenzung, sei sie nun durch adsorbierte Stoffe oder durch eine tatsächliche Plasmahaut gegeben, das oben ausführlich behandelte Verhältnis in der Zelle selbst und noch viel von Wichtigkeit. Die osmotischen Verhältnisse in der Zelle selbst sind noch sehr schwieriger zu beantworten, da die jeder Zellart eigentümliche Struktur physikalisch chemisch unergündlich ist. Wir haben es hier nicht nur mit einer oder zwei Phasen, mit Hydrationswasser und mit molekularer Lösung zu tun, sondern sicherlich mit einer ganzen Reihe von Phasen, die durch das Vorhandensein von Fetten und Lipiden noch besonders kompliziert erscheinen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Flüssigkeitsbewegung und damit der Stoffaustausch zwischen Zelle und Gewebeflüssigkeit, trotz vieler physikalisch chemischer Analogien mit unbelebten Modellen, heute noch vollständig unklar ist. Man kann einige Analogien aus dem Modellversuch vermuten. Es wäre aber verfrüht, diese Vermutungen als Tatsachen darzustellen.

Wasseraufnahme
Die Wasser-
aufnahme

Die Wasseraufnahme beim einzelnen Individuum zeigt außerordentliche Schwankungen. Sie ist in hohem Maße von der Art der Nahrung und speziell vom Salzgehalt der Nahrung abhängig. In den meisten Fällen (starke Schweiß, häufige Bluterluste) ist Wassermangel die Ursache des Durstes. Wir kennen aber auch Zustände, bei denen das Durstgefühl nicht durch einen Wasserverlust bedingt ist. Herz und Nierenkranke im Stadium des zunehmenden Ödems zeigen häufig heftigen Durst trotz Vermehrung des Wasserbestandes. Erich Meyer²⁰ nimmt an, daß nicht der Wassergehalt des Blutes, sondern die Konzentration osmotisch wirksamer Substanzen im Blute das Durstgefühl auslöst. In der Tat findet sich nach Blutverlusten ein Anstieg des Durstgefühls. Auch den Durst der Diabetiker kann man durch die Konzentration Zuckermolekülen im Blutplasma erklären. Die Lösungswasser beanspruchten Durch Zufuhr von hypertonischen Lösungen verschiedener Stoffe konnte Leschke²¹ Durst auslösen, die nicht unwidersprochen blieb (Bauer und Aschner²²), da die Durstempfindung erst 10—20 Minuten nach der Injektion einsetzt. Zweifellos hat Nierenbruch²³ mit seiner Annahme recht, daß nicht nur die molare Konzentration im Blute, sondern auch die Konzentration im Gewebe für das Zustandekommen der Durstempfindung maßgebend ist. Das subjektive Gefühl der Austrocknung im Munde ist vielfach für das ursächliche Moment der Durstempfindung angenommen worden. L. R. Muller²⁴ berichtet über Versuche bei denen die Versuchspersonen deutlich zwischen Austrocknen im Munde und Durstgefühl unterschieden hatten. Nach unseren heutigen Kenntnissen kann man die Durstempfindung nicht auf einen einheitlichen Nerven bringen. Sie kann ebenso vom Elektrolytgehalt der Körperschleimhaut und psychisch wie auch durch lokale Veränderungen an der Mundschleimhaut und im Ösophagus (L. R. Muller²⁵) ausgelöst werden. Auch der Zustand der nervösen Apparate kann unabhängig von den bisher angegebenen Momenten zur Durstempfindung führen.

Durch diese große Variation in den Bedingungen für die Wasseraufnahme ist es um so erstaunlicher, daß normalerweise die Wasseraufgabe mit einer beliebigen

Wasseraufgabe

gesteigerten Wasseraufnahme Schritt halten kann. Die Hauptmenge des aufgenommenen Wassers verläßt den Körper durch die Nieren. Die Niere antwortet auf einen anormalen Wassergehalt des sie durchstromenden Blutes mit gesteigerter Wasserausfuhr. Ferner sind die in der Zeiteinheit durch die Niere stromende Blutmenge sowie hormonale und nervöse Reize auf die Wasserausscheidung von Einfluß. Das Charakteristikum der normalen Niere ist die große Breite des Wasserausscheidungsvermögens mit dem sie in kurzer Zeit das Überangebot bewältigen kann.

Der renalen Wasserabgabe beigeordnet sind extrarenale Wege der Wasserabgabe. Die Menge des Wassers, welche auf extrarenalem Wege den Körper verläßt, ist normalerweise ca. 400–500 ccm, kann aber auch bis zu 1000 ccm betragen (Doll und Siebeck¹¹³). Die Wasserabgabe durch die Haut spielt nicht nur bei Variation der Körperwärme eine Rolle, sondern auch bei übertriebener Wasserzufuhr (Moog und Haack¹¹⁴). Bei großen oedematösen Wasseransammlungen im Körper können ohne überschießende Diurese große Mengen Wasser durch die Haut den Körper verlassen.

Durch die Lunge wird beim Gesunden ca. 300 g Wasser in 24 Stunden ausgeschieden. Hier ist Atmungszahl, Temperatur und Feuchtigkeit der Luft für die Größenordnung des ausgeschiedenen Wassers maßgebend. Daß auch die Wasserausscheidung durch die Lungen durch eine überreichliche Flüssigkeitszufuhr gesteigert werden kann, hat Siebeck¹¹⁵ gezeigt.

Durch den Darm werden unter normalen Verhältnissen ca. 100–200 g Wasser abgegeben. Der Wasserverlust durch den Darm kann aber unter pathologischen Umständen bei Durchfällen mehrere Liter betragen.

Vermehrte Wasserzufuhr führt in erster Linie zu einer vermehrten Ausscheidung durch die Nieren. Von Volhard ist das Trinken von 1½ Liter Wasser in 1 Stunde beschrieben worden. In diesem Versuch wurde die Wasserausscheidung durch die Nieren vermehrt.

Bei den meisten Menschen antwortet zunächst nur die Niere bei übermäßiger Wasserzufuhr mit einer stark vermehrten Ausscheidung. Es ist zu beachten, daß bei übermäßiger Wasserzufuhr im Säuglingsalter die Neigung zur Retention besteht.

Bei den meisten Menschen antwortet zunächst nur die Niere bei übermäßiger Wasserzufuhr mit einer stark vermehrten Ausscheidung. Es ist zu beachten, daß bei übermäßiger Wasserzufuhr im Säuglingsalter die Neigung zur Retention besteht.

Bei den meisten Menschen antwortet zunächst nur die Niere bei übermäßiger Wasserzufuhr mit einer stark vermehrten Ausscheidung. Es ist zu beachten, daß bei übermäßiger Wasserzufuhr im Säuglingsalter die Neigung zur Retention besteht.

Bei den meisten Menschen antwortet zunächst nur die Niere bei übermäßiger Wasserzufuhr mit einer stark vermehrten Ausscheidung. Es ist zu beachten, daß bei übermäßiger Wasserzufuhr im Säuglingsalter die Neigung zur Retention besteht.

Bei den meisten Menschen antwortet zunächst nur die Niere bei übermäßiger Wasserzufuhr mit einer stark vermehrten Ausscheidung. Es ist zu beachten, daß bei übermäßiger Wasserzufuhr im Säuglingsalter die Neigung zur Retention besteht.

H. Strauß¹¹⁶ fand an gesunden jungen Männern nach übermäßiger Flüssigkeitszufuhr stets eine Verdünnung des Blutes und keine wesentliche Veränderung im osmotischen Druck des Blutes. Die Geschwindigkeit, mit der die Diurese erfolgt, ist ebenfalls individuell sehr verschieden. Bei den meisten setzt die Diurese nach einer Viertelstunde ein und ist in der dritten halben Stunde auf dem Höhepunkt. Es gibt aber auch gesunde Menschen, bei denen die Diuresekurve

nach großer Flüssigkeitszufuhr von der ersten halben Stunde an hoch ist und während drei Stunden ein erhöhtes aber flaches Niveau beibehält

Abhängigkeit
der Wasser-
abgabe vom
Salzbestand

Wie bereits bei der Beurteilung des Trinkversuchs ausgeführt wurde ist die Wasserabgabe von dem Salzgehalt der Kost und von dem Salzbestande des Organismus abhängig. Beim Wasserwechsel handelt es sich ja nie um reine wässrige Flüssigkeit sondern immer um Salzlosungen. Von den Elektrolyten die den Wasserhaushalt bestimmend beeinflussen ist das Kochsalz der wichtigste. Gibt man zu einer gewöhnlichen Kost 10—15 g Kochsalz als Zulage so wird diese Menge in der Regel durch eine stärkere Diurese in 1—2 Tagen wieder ausgeschieden (Magnus Levy²²⁰ Schlayer¹ v. Monakow²). Bei Säuglingen sind die Verhältnisse weniger eindeutig (Schloß²²³ Lasch²²⁴). Der Säugling retiniert mehr als der Erwachsene. Versuche mit Salzwasser wurden von Schittenhelm und Schlecht²²⁵ Versuche mit intravenösen Salzinfusionen von Magnus² ausgeführt. Die Resultate hinsichtlich der Ausscheidung sind außerordentlich verschieden. Es kommt eben im wesentlichen auf den Zustand der Wasser- und Salzdepots an wobei zu bemerken ist daß in der Haut sich anscheinend mehr Salz anhaufen kann als einer physiologischen Kochsalzlosung entsprechen würde. Die Retention von Trockenkochsalz ist immer wieder in Erwägung gezogen worden. Bei krankhaften Zuständen wird eine Kochsalzzulage mit einer gleichzeitigen Wasserretention beantwortet. Man glaubte da in Betracht kommenden Verhältnisse durch Veränderungen der Konzentration der verschiedenen Plasmabestandteile widerspiegelt zu finden. Veil²¹⁵ sieht nach Salzzulagen den Refraktometerwert des Serums vermindert auch der Hämoglobingehalt des Blutes sinkt während der Cl-Gehalt des Serums nur vorübergehend ansteigt in den meisten Fällen unbeeinflusst bleibt. Bei ähnlichen Versuchen an Nierenkranken habe ich gesehen wie wenig zuverlässig der Refraktometerwert des Serums für die Beurteilung des Wassergehaltes des Serums ist. Es scheint doch immer noch das beste zu sein bei der Analyse irgendeiner Substanz sei diese ein Mineral oder das Wasser die Substanz selbst zu bestimmen und nicht durch indirekte Methoden Zahlenwerte für die zu untersuchende Substanz zu gewinnen. Die Methode der Wahl für Wasserbestimmungen ist die quantitative Ermittlung des Wassergehaltes durch Trockensubstanzbestimmungen. Aus diesem Grunde scheinen auch die Angaben

wie variabel die Deutungsmöglichkeiten der Befunde Veils sind. Der salzarme Organismus vermag das Wasser weniger gut zu binden. Diese Einsicht ist für die Einleitung einer Diurese sehr wichtig da der Organismus bei salzreicher Kost und gleichzeitiger Gabe von Diuretica retiniertes Wasser leichter abgibt (Bogen dorfer²²⁷). Nachst den zahlreichen Untersuchungen über die Verhältnisse bei Wasseraufnahme und Wasserabgabe im Zusammenhang mit der Kochsalzkonzentration der Säfte sind diese Verhältnisse auch unter Berücksichtigung anderer Ionen besonders des HCO_3 Ions untersucht worden. Die diabetischen

in dem Na^+ Ion, da weder beim Gesunden noch beim Kranken eine Salzsäure-
 gabe von einer Wasserretention gefolgt zeigt sich nach unseren Beobachtung
 Cl^- am stärksten, da sowohl beim
 Wasserretention nach Natriumbicarbonat vermieden werden kann wenn die
 Kost extrem salzarm gehalten wird Von hohem Interesse sind die Beobachtungen
 von Blum²¹⁰, daß die Kaliumsalze nicht gleichsinnig mit den Natriumsalzen eine
 Wasserretention herbeiführen Bei Nierenkranken führte Kochsalz zur Retention
 von Na^+ und Wasser und zur Ausschwenkung von K^+ , während Kaliumchlorid
 eine Abgabe von Na^+ und gleichzeitig von Wasser hervorrief, K^+ wird hierbei
 retiniert Blum²¹¹ zeigte daß Calciumsalze wie Kaliumsalze auf die Wasser-
 abgabe bei großen Dosen (15–30 g pro die) wirken Ist die Kost nicht Koch-
 salzfrei, so führen Ca Salze ebenfalls Wasserretention herbei In gleichem
 Sinne sprechen die Beobachtungen von Kempmann und Menschel²¹², die
 nach intravenösen Euphyllinjektionen durch K und Ca die Diurese verstärkt
 sahen Oehme²¹³ zeigte daß die Zufuhr von Mineralsäuren und NH_4Cl
 eine Verschiebung der Puffer nach der sauren Seite unter gleichzeitigem Wasser
 und Salzverlust herbeiführt während NaHCO_3 im entgegengesetzten Sinne zu
 wirken scheint Auch Oehme glaubt daß die Wasserretention an das Na^+
 gebunden ist Es muß aber gleichzeitig immer genügend Cl^- vorhanden sein
 Die Wirkung der verschiedenen zugeführten Salze hängt von dem Äquivalenz-
 verhältnis der aufgenommenen Ionen und der gleichzeitig gegebenen Kost ab
 Hierbei spielt die saure und alkalische Kost eine nicht zu übersehende Rolle
 Oehme zeigt in seinen Versuchen überzeugend daß es nicht richtig ist, zur
 Beurteilung des Wasserwechsels nur einen Elektrolyten herauszugreifen und
 das gesamte
 wechselseitige
 Wie unrichtig
 n vieldeutigen
 Refraktometerwert herauszugreifen Jeder Eingriff in das Ionenmilieu durch
 Zulagen oder durch Entzug greift in das komplizierte Räderwerk des fein auf

vorzugehen werden kann Zweitens ist bei einer bestimmten Kostart eine solche
 Verschiebung des Mineralbestandes noch durch entsprechende Salzzulagen zu
 verstärken Inwieweit aber derartige Veränderungen des Ionenmilieus auf Heil-
 vorgänge von Wunden oder gar von Infektionskrankheiten (Tuberkulose [Sauer-
 bri
 ers
 vor
 get
 praktisch erfolglos

Einen Eingriff in den Wasser und Elektrolytbestand des Organismus stellt
 jeder größere Blutverlust dar (S 585) Nach einem Blutverlust kommt es
 zu einem Einstromen von Flüssigkeit aus dem Gewebe in die Blutbahn Die
 dadurch zustande kommende Hydrämie kann größer sein, als der verlorenen
 Blutmenge entspricht Gleichzeitig findet ein Ausgleich in dem Elektrolyt-
 milieu der Blutflüssigkeit statt, so daß man unter Umständen nach einem großen
 Blutverlust eine Molenvermehrung im Blutplasma feststellen kann, wie dies von

Bedeutung des
 Na^+ -Ions für die
 Wasserretention

Aderlaß und
 Blutverlust

v Hoßlin²³⁵ für das Kochsalz gezeigt wurde. Ein Blutverlust drückt sich aber nicht nur in der Verschiebung des Wasser- und Salzgehaltes des Blutplasmas aus, sondern wird durch Veränderung der Kohlensäurespannung und gleichzeitiger Reaktionsänderung des Urins nach der alkalischen Seite sich auch in einer Veränderung des Blutpuffers bemerkbar machen (W H Veil²³⁶, Endres²³⁷). Die Wirkung eines therapeutischen Aderlasses läßt sich somit nicht allein durch den Flüssigkeitsverlust erklären. Es müssen hier noch die eben besprochenen Momente beim Blutverlust mit herangezogen werden, um ein Verständnis der Aderlaßwirkung anzubahnen. Es ist einleuchtend, daß die Verschiebungen, welche durch einen Aderlaß ausgelöst werden, beim kranken Kreislaufinsuffizienten und beim nierenkranken Menschen noch komplizierter und vieldeutiger sind, als sie der Ausgleichsvorgang beim normalen Menschen voraussehen läßt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Elektrolyte mit ihrem Lösungsvermögen, dem Wasser, im Organismus einen komplexen Zustand repräsentieren, in dem man wohl durch exogene Eingriffe mit umfassenden Analysen Verschiebungen veranschaulichen kann. Der Mechanismus dieser Regulationsvorgänge im Ionenmilieu erscheint aber noch reichlich unklar.

Wasserretention
bei Stoffaustausch

Der Wasserbestand des Organismus ist aufs engste verknüpft mit Stoffaustausch und Stoffabgabe. Bei jedem Wachstum wird Wasser angesetzt. Im Kindesalter trifft dieser Satz zwar nicht zu, da das wachsende Kind wasserärmer wird. Aber
bedeutend;
man schon

..

über die Wasserretention im Fettgewebe schwanken außerordentlich (von 10—70%) und scheinen individuell weitgehend verschieden. Besonders merkwürdig ist, daß nach den Untersuchungen von Schirmer²³⁸ das Fettgewebe bei Normalen und bei Fettsüchtigen wasserärmer sei als das Fett bei kachektischen Individuen. Beim Glucogenansatz zeigte Zuntz²³⁹ eine gleichzeitige Aufnahme von der 3—4fachen Menge Wasser. Die neuerdings gefundenen Beziehungen der Leber zum Wasserwechsel dürften im wesentlichen mit dem Glucogenbestand der Leber parallel gehen.

Die Angaben über die Verhältnisse des Wasserhaushaltes beim Eiweißaustausch sind nicht eindeutig. Luthje²²³ glaubt wohl aus seinen Versuchen einen trockenen Ansatz von Eiweiß zu erschließen, doch ist diese Folgerung durchaus nicht zwingend. Wenn andere Autoren durch Erhöhung des N-Umsatzes, d. h. durch starke Eiweißzufuhr eine Vermehrung der Wasserabgabe in Gestalt einer reichlichen Diurese feststellten, so dürfte diese durch die diuretische Wirkung verschiedener N-haltiger Eiweißabbauprodukte hervorgerufen sein. Andererseits kann eine vermehrte Wasserzufuhr zur Ausschwemmung N-haltiger Schlacken führen. N-Ausscheidung und Wasserabgabe hängen demnach nicht

at

en

st

gehen, daß Eiweißkost zur Wasserausscheidung, Kohlenhydrat und Fettkost eher zur Wasserretention führen. Könnte doch Grafe²²⁵ und v Hoßlin²²² in früheren Versuchen bei Gesunden zeigen, daß reichliche Kohlenhydratzufuhr eher zu Wasserverlust als zu Wasserretention führt. In gleicher Weise, wie wir für die Beurteilung der Wasserbilanzen den Elektrolytbestand des Körpers als ausschlaggebend gesehen haben, so müßte man auch für die Beurteilung einseitiger Eiweiß- oder Kohlenhydratkostverordnungen eine eindeutige Kenntnis des Körperbestandes an diesen Grundstoffen voraussetzen, da zweifellos im

Zustände der Mast für den Wasserwechsel andere Bedingungen herrschen als in Perioden geringer oder unterwertiger Ernährung. Besonders trifft dies bei fetttauchtigen Patienten zu. Es ist offensichtlich, daß der große zahlenmäßige Erfolg bei Abmagerungskuren in erster Linie durch Wasserverluste zu erklären ist. Wenn man einem fettleibigen Individuum bei einer salzarmen Kost eine

Wasserretention
des Fettleibigen

sogenannten Milchtagen zum Ausdruck. Da die Milch relativ salzarm ist, kann man bei Zufuhr von ca. 1 Liter Milch also bei geringer Flüssigkeitszufuhr, eine

so tritt kein Wiederersatz des Wassers ein. Zweifellos spielen bei der Wasserretention Abschnitte, treten die suchtigen Gewebe sich addieren.

Im Hunger verliert der C, Am deutlichsten sehen wir, jede Nahrungsaufnahme un wird. Die Gewichtsturze von täglich 1 kg und mehr sind in der Hauptsache

Wasserverlust
im Hunger

ersten Stadium, dessen Dauer bei absolutem Hunger sehr kurz ist, erfolgt eine übermäßige Wasserausschweimung. Im zweiten Stadium, wo bereits eine erhebliche Reduktion der Körpermaße eingetreten ist, zeigt der Körper große

bestand, durch Salz schmackhaft zu machen, wodurch eine Wasserretention verursacht. Man beobachtet Menge von qualitativ

(Schittenhelm²¹⁴, Jansen²¹⁵) Der Zustand der Unterernährung schafft für den Wasserhaushalt Verhältnisse, die dadurch charakterisiert sind, daß die Wasserausscheidung nicht mehr parallel geht mit der Wassereinfuhr. Während der Gesunde eine in weiten Grenzen schwankende Wassereinfuhr durch seine Aus

liegt Von den endokrinen Drüsen scheint der Schilddrüse und dem Hinterlappen der Hypophyse ein Einfluß auf den Wasserwechsel des Organismus zu zukommen, wobei das Schilddrüsenhormon im wesentlichen auf den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Gewebe und die Hypophyse auf die Elektrolyt- und damit auf die Wasserausfuhr im Ausscheidungsorgan einzuwirken vermag.

Schilddrüse und
Wasserwechsel

Schon in der Bezeichnung „Myxodem“ hegt die Feststellung eines abnormen Flüssigkeitsreichtums des Gewebes. Nachdem man als Ursache des Myxodems eine Unterfunktion der Schilddrüse erkannt hatte, war der Zusammenhang von Schilddrüse und Wasserwechsel gegeben. Magnus-Levy²⁴⁶ hat bereits auf die Steigerung der Wasserausscheidung bei Myxodem hingewiesen. Eppinger²⁴⁷ zeigte dann in seinen Versuchen, daß Hunde, die nach einer Zufuhr von 300 ccm Wasser in 3 Stunden ca. 184 ccm Wasser wieder ausschieden, zeigten nach einer gleichzeitigen Verfütterung von Schilddrüsensubstanz unter den gleichen Bedingungen eine Ausscheidung von 317 ccm Harn. Wurde diesen Hunden die Schilddrüse extirpiert und der Versuch wiederholt, so ging die Ausscheidung auf 91 ccm herunter. Eppinger konnte zeigen, daß in gleicher Weise, wie die Wasserausscheidung, sich auch die Kochsalzausscheidung bei entsprechender Salzzulage bei Hunden von der Schilddrüse abhängig erwies. Wenngleich die Versuche beim Menschen nicht so eindeutig ausfielen, so konnten auch hier gleichartige Beobachtungen von Eppinger verzeichnet werden. Bemerkenswert ist ferner, daß Schilddrüsenextrakte beim Nierenkranken mit Ödem diuretisch wirkt, wie schon Leichtenstern²⁴⁸, Friedrich Müller²⁴⁹ und auch Eppinger²⁴⁷ zeigen konnten. Diese diuretische Wirkung der Schilddrüsensubstanz bei nephritischen Ödemen ist nicht immer konstant, aber gerade bei Kranken mit tubularen Schädigungen oft ganz verblüffend.

Den Angriffspunkt des Schilddrüsenhormones für die Diurese glaubt Eppinger in den Geweben zu suchen. Seine ursprünglich geäußerte Vorstellung,

wohl nur zum Teil richtig. Die diuretische Wirkung der Schilddrüse scheint nicht mit der Wirkung auf den Gesamtumsatz parallel zu gehen. Es dürfte wohl verständlicher erscheinen, wenn wir die Wirksamkeit des Schilddrüsenhormones auf Blut und Gewebe suchen,

Steigerung dieser Tätigkeit einwirkt. Der Einfluß der Schilddrüse für die Verhältnisse des Wasserwechsels zwischen Blut und Gewebe erscheint nicht nur für die extremen, krankhaften Zustände des Myxodems einerseits und des Basedow andererseits von Bedeutung, sondern dürfte in weitgehendem Maße auch für die Zustände, die wir noch als normal bezeichnen, von Wichtigkeit sein. Die individuellen Schwankungen, die wir immer wieder beim Einzelindividuum sehen, die Verschiedenheit der Reaktion, die ein leicht pastoser, zur Fettleibigkeit neigender Mensch und die ein hagerer Mensch hinsichtlich des Wasserwechsels zeigt, dürften wohl zum Teil auf derartige hormonale Einflüsse der Schilddrüse zurückzuführen sein. Es bedurfte aber hier zuerst der Klärung des Bildes des Myxodems, um uns die normale Physiologie des Wasserwechsels mit seinen vieldeutigen Erscheinungen unter dem Gesichtspunkte der variierenden endokrinen Stimulation verständlich erscheinen zu lassen.

Hypophyse

Ein Einfluß der Hypophyse auf die Diurese wurde durch klinische Beobachtung beim Diabetes insipidus bereits Mitte des vorigen Jahrhunderts vermutet.

(Senator²⁵⁰, E. Leudet²⁵¹) Erst die experimentellen Untersuchungen mit Organextrakten der Hypophyse, und zwar des hinteren, mit dem Infundibulum zusammenhängenden Anteiles (Magnus und Schafer²⁵², Schafer und Herzing²⁵³), gaben positive Anhaltspunkte über den vermuteten Zusammenhang. Die zitierten Autoren sahen nach Injektion wässriger Extrakte (alkoholische Extrakte hatten bei einigen Tieren entgegengesetzte Wirkung) eine Vermehrung der Diurese. Bereits diese Untersuchungen vorausgehend Magnus und Schafer²⁵² F. v. d. verminderten Harnsekretion vorausgehend Magnus und Schafer²⁵², Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes direkt (Oehme²⁵⁴, Fromherz²⁵⁵).

W. H. Veil glaubt, daß der Angriffspunkt des Hypophysenhinterlappenextraktes verloren haben

punkt des Hormons. Das Hormon soll das Gewebe die Fähigkeit haben, im Sinne vermehrter Wasserbindung im Zugeführte Hinterlappensubstanz wirkt im Sinne vermehrter Wasserbindung in den Geweben. Auch Molitor und Pick²⁵⁶ glauben auf Grund einer nachgewiesenen Blutverdünnung nach Hypophysengabe auf einen vermehrten Übergang von Gewebsflüssigkeit ins Blut schließen zu müssen. Erich Meyer und R. Meyer-Bisch²⁵⁷ legten den Befund, daß aus dem Ductus thoracicus unter der Einwirkung von Pituitrin eine konzentriertere Lymphe abfloß, im Sinne einer extrarenalen Wirkung auf die Wasserbindung im Gewebe aus. In Versuchen an Kaltblutern konnte durch Pohle²⁵⁸ und Brunn²⁵⁹ eine eindeutige Einwirkung der Hinterlappensubstanz auf die Gewebe nachgewiesen werden. Inwieweit derartige Versuche an Kaltblutern auf Warmblüter übertragen werden dürfen, ist Gegenstand der Diskussion zu den Forschern, die den Wirkungsort des Hypophysenhinterlappenextraktes in der Niere suchen (Oehme²⁵⁴ und auch Fromherz²⁵⁵).

Wirkung
abgebender
Infusion
Angriffs
der Niere
From-

punkt liegt nach Oehme²⁵⁴ in der Niere. Die Pituitrinwirkung höchstens vorübergehend. Je nachherz²⁵⁵ zeigte in einer Reihe eindeutiger Versuche, daß es zur Beurteilung der Pituitrinwirkung wichtig ist, daß gleichzeitig Wasser zugeführt wird. Je nachdem Pituitrin zugleich mit Wasser oder einige Zeit vorher gegeben wird, kann die Wirkung verschieden ausfallen. Da er in gleicher Weise, wie Schafer und Herzing²⁵³, eine diuresehemmende und eine diuretisch wirkende Phase beobachtet hat, Fromherz²⁵⁵ zeigt, daß sowohl die prozentuale als auch die absolute Kochsalzausscheidung auf Pituitrin ansteigt und gleichlaufend mit einer Verdünnung und einer Abnahme des Kochsalzgehaltes des Blutes einhergeht, ein Vorgang, der nur durch eine renale Wirkung erklärt werden kann. In ähnlichem Sinne sprechen auch Versuche von Bauer und Aschner²⁶⁰ am Menschen. Trotz dieser Vieldeutigkeit der Befunde über die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes mochten wir die Untersuchungen von Fromherz²⁵⁵ im Anschluß an die alten Beobachtungen von Schafer und Herring²⁵³, den Angriffspunkt des Hypophysenhormons in die Niere verlegen. Es dürfte bewiesen sein, daß der Phase der

Düreschemmung eine zweite diuretische Phase folgt. Die primäre Phase ist die Phase der verstärkten Dürese konnte eine nicht mit dem Hormon zusammenhängende reaktive Erscheinung sein. Es ist selbstverständlich daß ein so einschneidender Eingriff in den Wasserhaushalt, wie er durch die Pituitrinwirkung auf das Hauptausscheidungsorgan ausgeübt wird, nicht ohne Einfluß auf den Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit bleibt. Es dürfte aber dieser Vorgang nicht als das Primäre, sondern als die Folge der Wirkung des Hinterlappenextraktes auf das Ausscheidungsorgan anzusehen sein.

Diabetes insipidus

Diese verschiedenartigen Beobachtungen über die hormonale Einwirkung des Hypophysenhinterlappens führten zu einer wechselvollen Deutung des klinischen Krankheitsbildes des Diabetes insipidus. Dieses Krankheitsbild war schon im 17. Jahrhundert bekannt. Seinen Namen „nichtsachmeckender Diabetes“ hat das Krankheitsbild bekommen, weil der Harn, im Gegensatz zum Diabetes mellitus den süßen Geschmack verrufen läßt. Das hervorstechendste Kennzeichen dieser Erkrankung ist der ungeheure Durst, die außerordentliche Wasseraufnahme und die große Urnmenge. Zwanzig und mehr Liter Flüssigkeit werden aufgenommen und ausgeschieden. Zunächst glaubte man, daß bei diesen Kranken psychische Einflüsse die Durstempfindung auslösen und war geneigt die ganze Erkrankung auf eine psychische Störung zurückzuführen. Es schien der plötzlichen einsetzenden Angabe, daß eine bestimmte Speise den plötzlich einsetzenden Durst erstmals ausgelöst habe diese Annahme zu bestärken. Durch Selbstexperimente zufuhr durch zwangsmaßig gleichlaufende Salzkretention zu einer Durstempfindung führen kann und damit die fortgesetzte, übermäßige Wasseraufnahme und Polyurie führen kann. Zweifellos kann eine Polydipsie mit konsekutiver Polyurie, wie dies Reichardt²¹ und Schwenkenhecher²² annehmen auf eine geistige Störung zurückgeführt werden. Es wurde aber zu weit gehen, wenn man bei allen Kranken, bei denen eine Polyurie im Sinne eines Diabetes insipidus besteht eine Psychose anzunehmen.

Hypophysenveränderungen und Diabetes insipidus

Wie bereits erwähnt haben E. Leudet²³ und Senator²⁴ Kranke mit Diabetes insipidus beschrieben, bei denen es nabe lag eine gleichzeitig bestehende Hypophysenerkrankung mit dem Diabetes insipidus in Verbindung zu bringen. Bei Tumoren des Gehirns, bei Traumen und Hydrocephalus hat man ebenfalls Diabetes insipidus beobachtet. Jedoch ist erst durch die oben besprochenen Untersuchungen mit Hypophysenextrakten ein Zusammenhang des Hypophysenhinterlappens mit dem Krankheitsbild des Diabetes insipidus wahrscheinlich geworden. E. Frank²⁵ hat dann auf Grund der vorliegenden experimentellen Untersuchungen mit Hinterlappenextrakten erstmals die Erscheinungen bei einem Diabetes insipidus Kranken bei welchem eine Kugel der Hypophyse entfernt hatte in Zusammenhang mit einer Störung der hypophysären Funktion gebracht. Ein Jahr später konnte dann von den Velden²⁶ zeigen, daß nach Pituitringabe die klinische Erscheinung der Polyurie beim Diabetes insipidus stark heruntergedrückt wird. Nach dem Aufhören der Verfütterung der Hypophysen substanz bestehen die klinische Erscheinungen der Polyurie aus einem Fehlen des Hinterlappenextraktes zu erklären. Es hat sich aber gezeigt, daß bei einer Reihe von klinisch beschriebenen Krankheitsfällen das Hinterlappenhormon keine Einwirkung erkennen läßt.

Es muß demnach die dem Diabetes insipidus zugrunde liegende Störung nicht nur von der Hypophyse, sondern auch von anderen Orten des Zentral

nervensystems aus ausgelöst werden können. So konnten Jungmann und E Meyer²⁶⁵ zeigen daß bei künstlichen Stichverletzungen am Boden des IV Ventrikels Polyurien auftreten die mit einer Zunahme der prozentualen Kochsalzausscheidung einhergehen aber zeitlich unabhängig voneinander verlaufen. Lewy²⁶⁶ lokalisiert die Stelle dieses Salzstiches in die Gegend der Formatio reticularis. Die Formatio reticularis steht mit dem Nucleus periventricularis und der Regio subthalamica in direkter Verbindung. Verletzungen die in der subthalamischen Region gesetzt werden erzeugen Polyurie ohne Vermehrung der Chlorausscheidung ein ähnliches Bild wie der echte Diabetes insipidus. Es ist wahrscheinlich daß von einem Zentralorgan für die Wasser- und Salzregulation zentrifugale Bahnen verlaufen die vom Zwischenhirn ab

Diabetes insipidus bei Verletzungen anderer Hirnteile

durch Erkrankung oder Schädigung der Zwischenhirnregionen ausgelöst werden kann. Es heißt sich ferner aus der physienhinterlappenhormon nur dann wir Zwischenhirn intakt ist. Bei den Krank

des autonomen Nervensystems nachgewiesen sind sich durch Verletzungen im dem Diabetes insipidus ähnliches Krankheitsbild erzeugen läßt. Ebenso sicher ist es daß auch primäre Störungen die in einer Läsion des Hypophysenhinterlappens irgendwelcher Art ihren Grund haben das klinische Bild des Diabetes insipidus auszulösen vermögen. Mit dieser Auslegung ist eine einheitliche Ätiologie im Sinne einer funktionellen Wirkung des Inkretorgans auf die Erfolgsorgane gegeben.

Die Analyse der Wasser- und Salzwechselstörung des Diabetes insipidus geht auf die Beobachtung von Strauß²⁶⁸ im Jahre 1870 zurück der bereits gefunden hat daß das Blut bei zuckerloser Harnruhr eingedickt ist. Erst die Einführung der chemischen Mikromethoden ermöglichten die genaue Analyse der Stoffwechselvorgänge. Die grundlegende Beobachtung stammt von Tallqvist²⁶⁹, der zeigen konnte daß beim Diabetes insipidus Kranken die Harnmenge von der ausgeschiedenen Kochsalz- und Harnstoffmenge abhängt und daß durch kochsalzarme Kost die Harnmenge zurückgeht. Dieser Autor

sich auch um gestörte Bedingungen bei der Rückresorption handelt ist irrig. Frisch Meyer²⁷⁰ hat dann als erster nachgewiesen daß beim echten Diabetes insipidus gegenüber dem psychisch bedingten Polydipsiekranken eine Störung der normalen Konzentrationsbreite im Urin vorliegt (1905).

Auf Grund der damaligen Beobachtungen nahm E Meyer an, daß beim Diabetes insipidus Kranken eine Störung der Konzentrationsfähigkeit der Niere vorliege deren Ursache nicht in einer anatomischen Veränderung sondern in extrarenalen Faktoren (Zentralnervensystem) zu suchen sei. Einen weiteren Fortschritt brachten die Untersuchungen von Lichtwitz²⁷¹, der zeigte, daß bei sehr vielen Fällen eine Konzentrationsstörung lediglich für die Konzentration des Urins zu suchen ist. Er wies mit Nachdruck darauf hin, daß das Wesentliche für die Konzentrationsstörung in der Diskrepanz der Chloridkonzentration des Blutes mit der Chloridkonzentration des Urins zu suchen ist. Konzentration im Urin stark erniedrigt, ca. 0,1 bis 0,2%, Lichtwitz²⁷¹ sieht in der Störung der Partiarfunktion der Kochsalzausscheidung bei sonst normalem Verhalten Andererseits konnte bereits Lichtwitz Symptom des echten Diabetes insipidus beobachten, bei dem die Chloridkonzentration des Harns leidlich intakt war, und den er als besondere Polyurie von dem eigentlichen Diabetes trennte. Die Deutung von Lichtwitz schien zunächst das Wesen der Störung erfaßt zu haben, bis W. H. Veil²⁷² auf Grund zahlreicher Beobachtungen zwei Typen des Diabetes insipidus auf Grund ihrer verschiedenen Verhaltens in der Kochsalzkonzentration des Blutes und des Urins zu unterscheiden suchte. Die erste Gruppe sei charakterisiert durch Hyperchlorämie (Hyperosmose) im Blute, durch eine beträchtliche Labilität der Wasserbilanz und durch eine äußerste Erschöpfung des Gesamtwasserbestandes im Durstversuch. Die zweite Gruppe zeige hinsichtlich des Blutes ein gegenteiliges Verhalten in dem nach Veil Hypochlorämie (wohl meistens noch normale Werte an der unteren Grenze) eine stabile, quasi fixierte Wasserbilanz, ja sogar Einsparung der extrarenalen Wasserausscheidung und Wasserretention zeige Veil unter

verschiedenen
Formen

Diabetes insipidus die so bedeutsam waren wie die Unterscheidung des renalen und hyperglycämischen Diabetes mellitus. Zweifellos geht Veil mit einer analytischen Deutung seiner Befunde viel zu weit. Aber das von ihm beigebrachte die Auffassung, als ob beim Diabetes insipidus lediglich eine Konzentrationsstörung für das Kochsalz vorliegt erweitert werden muß. Von besonderer Wichtigkeit erscheint es auch, daß Veil gefunden hat, daß die Wirkung des Pituitärs bei den hyperchlorämischen Fällen sowohl hinsichtlich der Polyurie als auch der Kochsalzkonzentration sich als wirksam erwies, während bei den hypochlorämischen, wohl richtiger normochlorämischen Fällen das Pituitum keine Wirkung entfaltet. Auf Grund dieser Beobachtungen kommt Veil zu der Ansicht, daß bei allen echten Diabetes insipidus Fällen der Grund in einer allgemeinen Störung des Wasserhaushaltes zu suchen ist, daß es sich speziell um Störungen des Wasserwechsels zwischen Gewebe und Blut handelt. Die Konzentrationsstörung der Niere sei zwar eine immer vorhandene, aber eine sekundäre Erscheinung. Erich Meyer und R. Meyer-Bisch²⁷³ brachten weitere Beobachtungen ergänzendes Material bei. Von vier zur Beobachtung gekommenen Kranken gehörten zwei zu hyperchlorämischen und zwei zu hypochlorämischen Typ. Bei den hyperchlorämischen blieb auch bei extremer Wasserbeschränkung die Polyurie bestehen, es kam im Durstversuch zur maximalen Bluteindickung und zu einem Gewichtsverlust von mehreren Kilogrammen. Trotz der Serumindickung im Durstversuch kam es bei diesen Kranken nicht zu einer wesentlichen Erhöhung der Kochsalzkonzentration im Blute. E Meyer deutet diese Befunde in dem Sinne, daß die aus dem

Der Wasserhaushalt

Gewebe ins Blut einstromende Flüssigkeit Kochsalzärmer gewesen sein müsse als das Blut. In diesem Sinne sprechen auch die Befunde, die an den gleichen Kranken nach Aderlaß festgestellt werden konnten. Es fehlte bei beiden Patienten eine normale, nach Aderlassen auftretende, reaktive Hydrämie und die Zunahme des Chlorgehaltes. Erich Meyer schließt aus diesem Befunde, daß neben der Nierenstörung auch eine Regulationsstörung bezüglich des Chloraustausches zwischen Gewebe und Blut vorhege und schließt „Der Diabetes insipidus erweist sich dadurch als eine tiefgreifende Störung des Osmoregulation, deren letzte Ursache extrarenal gesucht werden muß (Zentralnervensystem, Hypophyse)“ Erich Meyer geht aber nicht so weit wie Veil. Er erkennt an, daß es Diabetes-insipidus Kranke gibt bei denen nur eine renale Störung nachweisbar ist, eine Gewebsstörung sich aber nicht finden läßt. Er unterscheidet zwei Formen, von denen die eine die rein renale als die leichtere anzusehen ist, während die mit Gewebe- und Harnkonzentrationsstörungen einhergehende als die schwerere Erkrankung des Gewebes an Wasser vor. Bei der zweiten Form liegt eine Erschöpfung des Veilschen hypochloramisch hyperchlorurischen (leichtere renale entsprechen der Veilschen hypochlorurischen und der hyperchlorurischen Form E. Meyers) und der hypochlorurischen (schwerere) Form E. Meyers nur bei der schwereren Deutung des Gewebes zu suchen. In dieser Deutung des Hypophysinversuchs führt E. Meyer an, daß das Hypophysin ist nach Erich Meyer in erster Linie im Gewebe zu suchen. In dieser Deutung des Hypophysinversuchs wundert sich E. Meyer an, daß das Hypophysin nur bei der schwereren Form wirkt. Der Angriffspunkt des Hypophysins ist nach Erich Meyer in erster Linie im Gewebe zu suchen. In dieser Deutung des Hypophysinversuchs befindet sich E. Meyer im Widerspruch mit Fromherz. Jedenfalls kann man eine derartige Deutung der beiden unterschiedlichen Zustandsbilder des Diabetes insipidus heranziehen. Für die Ansicht, daß die normale oder hypochloramischen Falle die prognostisch günstiger zu beurteilenden Diabetes insipidus Kranken sind, spricht die Beobachtung von Erich Meyer, daß bei abhehenden und intermittierenden Fällen, z. B. nach Schädeltraumen, lediglich Konzentrationsstörungen beobachtet aber Gewebsstörungen vermißt wurden. Dabei ist zu bemerken, daß der Ausdruck hyperchlorurisch bei diesen Fällen nur relativ zu bewerten ist, da diese Kranken ebenfalls niedrige Kochsalzkonzentration im Urin zeigten, aber nicht so extrem auf mehrere Werte fixiert waren, wie beiden schweren hypochlorurischen Fällen. Sehr lehrreich sind auch die von Lichtwitz⁷⁷ beschriebenen Kranken, bei denen Polyurie und Durst auftraten, jedoch die Chlorkonzentrationsstörung im Urin noch nachweisbar blieb. Auch E. Meyer und Meyer Biseh⁷⁸ haben derartige Beobachtungen gemacht, bei denen die Konzentrationsstörung persistierte und Polyurie und Durst verschwand. In gleichem Sinne sprechen die Beobachtungen von Klein und Holzer⁷⁹, die in beiden Veilschen Formen nur als verschiedene Zustandsbilder des Diabetes insipidus anehen, die zeitlich miteinander abwechseln können. Erich Meyer⁸⁰ schließt seine Darlegungen mit dem Satz „Es gehört eben zu dem Auftreten der Krankheit eine Minderleistung der Nieren.“ Man kann dieser Meinung nur beipflichten. Die Ansicht Veils, daß die Minderleistung bei abklingenden Diabetes insipidus-Fällen, bei denen die Konzentrationsstörung persistierte, eine schwere zu etwas Sekundäres sei, ist nach den Beobachtungen bei abklingenden Diabetes insipidus-Fällen, bei denen die Konzentrationsstörung persistierte, eine schwere Zustandsbild des Diabetes insipidus, bei dem Hyperchlorämie und Hypochlorurie besteht, zu einer sehr starken Schädigung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe. Es ließe den Tatsachen Zwang antun, wolle man die Gewebsstörungen für die Pathogenese der Krankheit in den Vordergrund und die renale Störung in den Hintergrund schieben.

Der einzige Einwand, der gegen die überragende Bedeutung der Konzentrationssstörung sprechen wurde, ist die von A. Weil²⁷⁷ und von Leschke²⁷⁸ gemachte Beobachtung, daß bei Diabetes insipidus Kranken im Fieber die Kochsalzkonzentration im Urin normal sein kann. Es findet sich aber in beiden Arbeiten keine zahlenmäßige Angabe über die Höhe der Kochsalzkonzentration im Fieber. Solange eine derartige Angabe nicht zahlenmäßig gestützt ist, kann sie nicht als Einwand gelten.

Für die klinische Untersuchung und Charakterisierung eines Diabetes insipidus Kranken ist folgender Untersuchungsplan nötig: 1. Durstversuch (Abgrenzung von psychischen Polydipsien), 2. Untersuchung des prozentualen Kochsalzgehaltes des Blutes und des Urins, evtl. unter Kochsalzbelastung, sowie 3. Versuch mit Hypophysenhinterlappenssubstanz (Feststellung des Zustandes bei Diabetes insipidus).

Therapie des Diabetes insipidus

Die Therapie kann bei einer exogenen Ursache der Störung (Infektionskrankheiten), besonders wenn Lues im Spiele ist, die exogene Komponente zu bekämpfen suchen. In den meisten Fällen, bei Tumoren und bei degenerativen Prozessen der Hypophyse und des Zwischenhirns, kann die Behandlung nur eine symptomatische evtl. eine Ersatztherapie sein. Symptomatisch wirkt die Kochsalzarznei Ernährung auf die Polyurie. Die Ersatztherapie mit Hypophysenpräparaten hat nur zeitweise Wirksamkeit. Es gelingt aber durch tägliche Injektion von $\frac{1}{2}$ ccm Pituitrin die Polyurie und Polydipsie herunterzudrücken. Die tägliche Injektion größerer Mengen von Pituitrin verursacht bei dauernder Applikation, wegen der peristaltikregenden Wirkung, Lebeschmerzen und auch Kollaps. Es wird in jedem Einzelfall nötig sein, die Mengen Pituitrin festzustellen, die ohne Begleiterscheinungen vertragen werden.

Merkwürdigerweise sind Diuretika der Methylpurinreihe und auch manchmal Novasurol von günstiger Wirkung. Sowohl Methylpurine als auch Novasurol erhöhen die Kochsalzkonzentration im Urin. Eine dauernde Gabe dieser Mittel ist nicht anzuraten.

O. Heß²⁷⁷ und W. Erh. Jun.²⁸⁰ fanden, daß Adrenalin bei intravenöser Gabe das Blut eindickt und die Diurese kurze Zeit absinken läßt. Wir wollen auf die Deutung dieses Befundes, der verschiedenen Autoren, die das gleiche Ergebnis mit Adrenalin hatten, nicht näher eingehen, sondern lediglich die in letzter Zeit übereinstimmend von verschiedenen Autoren angegebene Erklärung anführen. Die Harnsekretion wird durch Adrenalin zuerst gehemmt und dann gesteigert. Die Kochsalzausscheidung wird prozentual und absolut kurze Zeit verringert um dann wieder normal zu werden. Besonders deutlich wird die hemmende Wirkung des Adrenalins, wenn man gleichzeitig reichlich Flüssigkeit zuführt. Es ist nicht anzunehmen, daß der normale Wasser- und Salzwechsel durch Adrenalin konzentrationen, wie sie im Blute vorkommen, irgendwie beeinflusst wird. Wir kennen auch keine pathologischen Zustände des Wasser- und Salzwechsels, die auf eine mangelnde oder gesteigerte Adrenalinwirkung zurückzuführen waren.

Ovarien

Die im Klimakterium beobachteten Fettansammlungen, die gleichzeitig mit Wasserretention einhergehen, ließen die Beziehungen der Ovarien zum Wasser- und Mineralhaushalt untersuchen. Eine eindeutige Wirkung von Ovarialpräparaten konnte Veiss²⁸¹ nicht nachweisen. Die Wasserretention, die bei manchen Frauen im normalen oder Präklimakterium einsetzen, die auf die endokrinen Organe zu beziehen, die mit der Ovarialfunktion in Korrelation stehen. Die Schilddrüse und Hypophyse, die zweifellos auf den Wasserhaushalt eine Einwirkung haben, werden wohl indirekt durch einen Ausfall oder durch ein übermäßiges Funktionieren der Ovarien in Mitleidenschaft gezogen, so daß

eine Störung des Wasserhaushaltes als nicht durch ein ovarielles Hormon verursacht angenommen werden muß

Mit der Einführung des Insulins in die Diabetestherapie hat man bemerkt, Wasserretention
nach Insulin

retention durch Insulinspritzungen noch mehr in den Vordergrund getreten. Gewichtszunahmen bei einer Insulinmischung von 1 kg täglich können natürlich nur zum kleinen Teil durch Ansatz von Körpersubstanz erklärt werden. Der größte Teil der Gewichtszunahme ist auf Wasserretention zurückzuführen. Nach dem Aufhören der Insulintherapie geht nur ein geringer Teil des zurückgehaltenen Wassers wieder verlustig. Es scheint, daß die Substanz, die bei der Insulinmischung bindet, ja, daß

(9 S 618)

Nachdem die Beobachtungen von Pick²⁸³ und Lamson²⁸⁴, allerdings nur auf Grund von Tierexp. Bedeutung für den Wasserhaushalt beizumessen war

Insulinwirkung, welche im wesentlichen eine Einwirkung auf die Synthese des Leberglykogens ausübt, auch noch andere Faktoren der Leberfunktion beeinflussen konnte. Vorläufig scheint aber die Rolle, welche die Leber im Wasserhaushalt spielt, auf Grund der hauptsächlich an Kaltblütern gewonnenen Erkenntnisse der oben zitierten Autoren noch schwer zu entwerfen. Vielleicht sind die beobachteten Wasserschwankungen in der Leber auch nichts anderes als eine, mit dem Glykogenbestand gleichlaufende Wasserretention oder Wasserabgabe. Die beim Menschen auf Grund der Tierexperimente ausgeführten Untersuchungen über den Wasserwechsel Leberkranker (Mautner²⁸⁵, Cori²⁸⁶, Adler²⁸⁶) lassen wohl eine verlangsamte Wasserausscheidung bei Ikterus erkennen. Es wurde aber sicherheit zu weit führen, aus diesem an und für sich interessanten Tatsachenmaterial weitgehende Schlüsse über den Einfluß der Leber auf den Wasserhaushalt zu ziehen.

Alle Vorgänge im Organismus stehen unter der Kontrolle des Nervensystems, das seine Impulse von exogenen und speziell von endogenen Reizen empfängt. Die endogenen Impulse resultieren aus dem physikalisch-chemischen Milieuzustand, der in ständigem Wechsel ist, aus besonderen endogenen Stoffwechsel-

Nervöse
Einflüsse

zu einer Zuckerausscheidung und zu einer starken Polyurie geführt. Dies ist die erste Beobachtung über ein Experiment, das vom Zentralorgan den Wasserwechsel beeinflusst. Der Befund Claude Bernards wurde von den verschiedensten Forschern (Eckard²⁸⁸, Kahler²⁸⁹) und in neuester Zeit von Jungmann und Erich Meyer²⁹⁰ bestätigt. Erich Meyer und Jungmann

Ist zu hervorheben, daß die Bahnen, welche nach einem ...

Infundibulum eine Vermehrung der Wasserausscheidung bei gleichzeitiger Verminderung der gelösten Stoffe beobachteten. Die Annahme, daß noch ein höher oben gelegenes Zentrum (Gyrus sigmoideus Bechterew²⁹², Ucko²⁹³) mit dem Wasserwechsel in Beziehung steht, scheint nicht absolut sicher, doch aus den Beobachtungen, daß psychische Insulte Polyurie auslösen können, durchaus wahrscheinlich. Die Bahnen, auf welchen die Impulse für den Wasserwechsel von den Ganglienzellkomplexen des Zwischenhirns und der Medulla oblongata nach abwärts verlaufen, schließen sich den Vagus- und Sympathicusfasern an. Die Beobachtungen, welche über den Einfluß der peripheren vegetativen Nerven auf die Wasserausscheidung gemacht wurden, sind in ihrer Deutung nicht einheitlich. Claude Bernard²⁹⁷ und nach ihm verschiedene Untersucher fanden, daß der Splanchnicus ein Ansteigen der Wasserausscheidung²⁹⁴ und seiner Schule, andererseits von Rhodius²⁹⁵ und seinen Schülern, gezeigt wurde, daß im Splanchnicus sekretionshemmende Fasern verlaufen. Über die Rolle des Vagusanteils gehen die Meinungen auseinander, jedoch haben die jüngsten Untersuchungen von Ellinger und Hirt²⁹⁶ es wahrscheinlich gemacht, daß die Splanchnici minores durch Vaskonstriktion die Wasserausscheidung hemmen, und daß auf den Bahnen des Vagus diuresefördernde ...

bei der Diurese durch
satz zu diesem Befund
von Jungmann und ...

des Splanchnicus unwirksam ist. Die Entwicklung unserer Vorstellungen über den Wasserhaushalt hat es mit sich gebracht, daß man zunächst nur die nervöse Beeinflussung des Wasserhaushaltes im Hinblick auf die Nierenfunktion untersuchte. Erst als es modern wurde, den Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebe (die „Vorniere“, wie Volhard es nennt) zu studieren, suchte man auch die nervöse Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Gewebsflüssigkeit und Blut nervösen Impulsen unterzuordnen. Die auf S. 609 entwickelten Anschauungen über die Vorgänge des Wasserwechsels zwischen Blut und Gewebe zeigen, daß derjenige Anteil, welcher nicht durch hydrodynamische und physio-

k
se
10
F
w

Wenn man
nur die Ein-
ung auf die
e (Salzstich
ngen in der Wasser-
n lassen (Lesche²⁹¹,
denheit dieser Verhält-
nisse hat vor allen Dingen die Betrachtung der Pathogenese des Diabetes insipidus

hingewiesen. Der Komplex dieser Störung beim Diabetes insipidus (s. S. 623) kann, weder allein durch eine Sekretionsstörung der Niere, noch allein durch eine Störung der Osmoregulation, sondern erst dann, wenn beide Störungen gleichzeitig treffen.

Das klinische Symptom Polyurie kann durch übermäßiges Trinken, durch Polyurie Verschiebung der Molenkonzentration im Blute und in der Gewebsflüssigkeit und durch nervöse Einflüsse ausgelöst werden. Die Annahme, daß einer Polyurie immer eine Hydrämie vorausgehen müsse, ist durchaus unzutreffend, da wir

1
2
3

bestandteilen des Körpers (Demineralisation) kommen.

Spezialfälle der psychisch bedingten Polyurien sind die Migräne und die Spezialfälle von Polyurien.

F
C
7

gesteigertem Blutdruck zu erklären. Auch die zeitweise beobachteten Polyurien nach Infektionskrankheiten dürften in der, nach schweren Infektionen fort bestehenden, Vasolabilität begründet sein. Zu der Gruppe der nervös bedingten Polyurien gehört auch die Polyurie bei Erkrankungen des Pylons. Hier beruht aber der nervöse Reflex nicht in einer Gefäßreaktion der Nieren und einer konsekutiv starken Durchblutung. Bei den pyelonogenen Polyurien dürfte ein Reflex, der zentrifugal zu den Zentren in der Medulla und im Zwischenhirn geleitet wird, auf dem Umwege über die sekretorische Beeinflussung des Nierengewebes die Polyurie auslösen (Ähnlichkeit mit dem Diabetes insipidus in dem Unvermögen zu konzentrieren). In die Gruppe der hamatogen bedingten Polyurien gehört vor allem die Polyurie bei Schrumpfnierenkrankheiten. Volhard¹²⁸

Zwangspolyurien

um 1910 empor, ein Zeichen dafür, daß die sekretorische Leistung der Niere auf einen kleinen Rest reduziert werden kann. Die wechselnd produzierten Substanzen werden gelöst und können im Wasser aufgelöst werden.

Einen ähnlichen Vorgang, wie den der Zwangspolyurie, hat man im Tierexperimente durch sukzessive, keilförmige Exzisionen an beiden Nieren zu erzeugen versucht und ebenfalls beobachtet, daß bei der Reduktion des Nierengewebes eine Polyurie einsetzt. Zweifellos aber vollzieht sich der Ausgleich zwischen Anhäufung von Schlacken und Ausscheidung durch eine erkrankte und in ihrem

secernierenden Parenchym reduzierte Niere nicht ausschließlich zwischen Blut und Niere. Auch hier wird, wie überall beim Salz- und Wasserwechsel, gleichlaufend die Ausgleichsmöglichkeit zwischen Blut und Gewebe herangezogen. W. H. Veil³⁰⁰ hat besonders auf diese Verhältnisse hingewiesen und gezeigt, daß bei Belastungen mit Kochsalz, anstatt einer Verdünnung, eine Eindickung des Blutes mit Anreicherung des Kochsalzes in den Geweben vorhanden ist. Schrumpfnierenkranke mit kompensatorischer Polyurie zeigen nicht etwa wie man annehmen mochte, beim Wasserversuch nach Volhard eine genügende Diurese, das Wasser wird vielmehr verspatet herausgebracht. Das spezifische Gewicht des Urins sinkt nur mangelhaft. Das Ergebnis eines solchen Wasserversuches bei Isosthenurie mit Zwangspolyurie zeigt eindeutig, daß das Wasser nicht auf dem geraden Wege vom Aufnahmeorgan zur Niere gebracht wird, sondern den Umweg über das Gewebe nimmt und zunächst von den retinierten Produkten zurückgehalten wird, um erst allmählich wieder in den gebahnten Kreislauf zu gelangen.

Diabetische
Polyurie

Da
ist, mußte

die Polyurie nicht immer so groß sein, wie sie tatsächlich ist. Bemerkenswert ist (S. Weber und O. Groß³⁰¹), daß die Polyurie des Diabetikers, ähnlich wie beim Diabetes insipidus, nicht durch eine Hydrämisierung des Blutes bedingt ist. Der zur Ausscheidung gelangende Zucker nimmt zwangsläufig sein Lösungsmittel mit, so daß es bei ungenügender Wasserzufuhr bei einem Diabetiker sogar zur Eindickung des Blutes und zur Entwässerung des Gewebes kommt, wodurch regulatorisch das Durstgefühl ausgelöst wird. Starke Polyurie besteht nur bei Kranken mit hohem Blutzuckerwert. Diabetiker mit niederen Blutzuckerwerten lassen sehr oft die Polyurie vermissen. Inwieweit für die diabetische Polyurie außer der hamatogen bedingten Ursache der Zuckeranhaftung noch zentralnervöse Momente mitsprechen, ist durch die Erscheinungen beim Claude Bernardschen Zuckerstich und beim Salzsüß Jung beider Zentren in den

beschrieb, bei dem gleichzeitig eine Diabetes insipidus ähnliche Störung bestand. Diese Fälle durften aber außerordentlich selten und für den Mechanismus der diabetischen Glucosurie nicht heranzuziehen sein.

Oligurie Jede Oligurie ist selbstverständlich durch eine Wasserretention im Körper verursacht. Es soll hier nicht von der symptomatischen Oligurie bei der Ödem-entstehung die Rede sein, sondern es soll nur auf die Momente hingewiesen werden, die führen könne

Gruppe von

mit urticariellen Begleitsymptomen einhergehen. Inwieweit gerade bei diesen Störungen auch endokrine Momente eine Rolle spielen, läßt sich nicht mit Sicherheit erfassen, sondern nur aus dem klinischen Bild vermuten. W. H. Veil³⁰² beschreibt derartige Beobachtungen von zeitweiser Oligurie bei endokrinen Störungen. In gleicher Weise, wie eine Polyurie von der Psyche und vom Zentralnervensystem aus ausgelöst werden kann (Migräne, Epilepsie) wird es zweifellos auch Zustände geben, in denen die zentral ausgeloste Gefäßreaktion, bei anhaltenden Kramp fzuständen, zur Oligurie führt. Daß bei den

Zuständen von Oligurie nicht nur die Niere, sondern auch das Gewebe in besonderem Maße mitbeteiligt ist, bedarf keines besonderen Hinweises, da hier die Zustandsänderungen des Gewebes meistens für das Auge sichtbar werden.

Wasserretention muß nicht immer zu Ödemen führen. Der Ausdruck „Ödem“¹⁾ ist denjenigen Zuständen vorbehalten, bei welchen Flüssigkeitsansammlungen in den Gewebsspalten statthaben, so daß freibewegliches Wasser in den Gewebslücken vorhanden ist, das dem druckenden Finger von außen ausweicht und so eine dem Auge sichtbare Druckwirkung in Gestalt einer Delle hinterläßt. Zweifellos gibt es auch Wasseransammlung im Gewebe, die nicht nur in den Zelllücken vor sich geht, sondern auch mehr oder minder das Zellsubstrat und das Bindegewebe betrifft. Vasomotorische und zum Teil auch entzündliche Ödeme

sondern vielmehr eine Verquellung des Zellsubstrates und besonders des Bindegewebes zugrunde liegt (Schade²⁾, Ellinger³⁾, Halse⁴⁾). Die Theorien der Ödementstehung hängen aufs engste zusammen; über den normalen Wasserwechsel hat Verhältnisse gewürdigt, wie sie die Alter sichthch des Wasserwechsels zwischen Blut und Gewebeflüssigkeit und für das gezeitigt haben. Die Fülle der Einzelbeobachtungen, die zweifellos in vielen

des normalen Wasserhaushaltes zu zeigen versucht, daß sich der Flüssigkeits

zu den hydrodynamischen Faktoren (Druck, Osmose (Pfeffer, Hamburger, Hovey), einer der Donnan wegen anomalen Osmose (J. Lorb) und dem Quellungsdruck der hydrophilen Kolloide (Ellinger, Schade), und 3 von vitalen, sekretorischen Vorgängen, die durch die Capillarendothelien vollzogen werden (Heidenhain). Alle drei Vorgänge können auf den stofflichen Zustand

siebartig eintauchenden Lymphgefäße zu berücksichtigen. Durch das übergeordnete zwischen daß

Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

Blut und Gewebe nach sich ziehen und daß auch die Umkehrung dieses Vorgangs statthaben kann. Es ist nicht möglich das Zustandbild des normalen Wasserwechsels lediglich von dem Gesichtspunkte einer dieser regulierenden Faktoren aus zu betrachten.

Ödem
entstehung

Tritt eine Störung in diesem komplizierten Getriebe des Wasserwechsels an irgendeiner Stelle sei es in der physikalisch chemischen Regulation sei es im sekretorischen Ausscheidungsvorgang in Erscheinung so muß das ganze aufeinander abgestimmte Zusammenspiel notleiden. Der sichtbare Ausdruck des Krankheitsgeschehens wird sich in einer Flüssigkeitsretention (Salz allein ohne Flüssigkeit wird kaum retiniert) bemerkbar machen. Diese Flüssigkeitsretention wird zunächst im Blute aber auch primär im Gewebe vor sich gehen. Es wird sich in beiden Fällen allmählich ein stationärer Zustand ausbilden indem sich waßrige salzhaltige Flüssigkeit in den Geweben anstaut und nach außen hin als Ödem in Erscheinung tritt. Zweifelloß wird es zu Beginn eines solchen Zustandes durch unsere verfeinerte Mikromethodik gelingen nachzuweisen, ob der Ödemzustand primär durch das Ausscheidungsorgan (renal) bedingt ist (Hydrämie des Blutes) oder ob dieser Zustand primär durch den Flüssigkeitswechsel zwischen Blut und Gewebe (extrarenal) hervorgerufen ist (normale Beschaffenheit oder sogar Eindickung des Blutes). Dieser Unterschied der nur in den allerersten Stunden der Ödementstehung zu verzeichnen ist verschwindet sehr bald und macht einem stationären Zustand der beiden Arten der Ödementstehung folgt und durch einen Wasserreichtum der Blutflüssigkeit charakterisiert ist. Platz wobei zur Diskussion steht ob es sich denn um eine richtige hydrämische Plethora oder um eine Verminderung des Plasmas an gelösten oder kolloidalen Stoffen (Eiweiß) handelt. Aus diesen Ausführungen geht hervor daß alle diejenigen Anschauungen die die Ödementstehung einseitig erklären wollen sei es durch eine an und für sich unbewiesene Senkung des Blutes (M. H. Fischer³⁰⁹) oder durch eine Verringerung des Quellungsdruckes der Serumweißkörper und der Gewebsweißkörper (Ellinger Schade) von zu einseitigen Gesichtspunkten aus die Ödementstehung betrachten und höchstens einen Teilvorgang des ganzen komplexen erfassen.

Chemische Be-
schaffenheit der
Ödemflüssigkeit

Die Zusammensetzung der Ödeme ist seit der ersten Arbeit von C. Schmidt³⁰⁷ wiederholt untersucht worden. Der Eiweißgehalt ist erheblich niedriger als im Plasma. Den niedrigsten Eiweißwert zeigen die Ödeme bei Nephrosen die höchsten Werte finden sich bei der akuten diffusen Glomerulonephritis. Zwischen beiden Extremen stehen hinsichtlich des Eiweißgehaltes die kardialen und kachektischen Ödeme (Beckmann³⁰⁸). Der Kochsalzwert ist höher als im Serum (v. Monakow³⁰⁵ Thannhauser³¹⁰). Besonders bei Stauungsodem kann der Kochsalzgehalt niedriger sein. Die Kochsalzwerte der frischen und hohen Nierenerkrankungen finden sich hohe Kochsalzwerte. Bei Stauungsodem Harnsäuregehalt wie auch der Zuckergehalt und Quittner³¹¹). Auch der Konzentration dieser Stoffe im Blute (Beckmann³⁰⁸). Gollwitzer Meier³¹² zeigte daß im Ödem zwar mehr Cl^- und Ca^{++} Ionen (s. Donnansches Membrangleichgewicht S. 611). Die Gefrierpunktniedrigung ist im Ödem und Serum fast die gleiche während die H^+ Konzentration im Blute in der Regel höher gefunden wird als im Ödem.

Hydrops bei
Nierenerkrank-
heiten
Nephritische
Ödeme

Für den Hydrops bei Nierenerkrankungen nehmen die meisten Autoren jetzt meist eine gleichmässige Funktionsstörung der peripheren Capillaren und des Ausscheidungsorganes an. Bei den meisten Nierenerkrankungen mit Ödemen sei es daß es sich um entzündliche oder degenerative Nierenerkrankungen handelt findet sich eine Retention von Kochsalz. Diese Erscheinung haben Widall

und H. Strauß dahin gedeutet, daß die Ursache des Ödems bei Nierenkrankheiten in einer Kochsalzretention zu suchen ist. Die Beobachtungen von Widäl und H. Strauß wurden von vielen Untersuchern bestätigt. So zeigten Friedrich Müller³¹² und seine Schüler sowie Kovesi und Roth-Schulz³¹³ und noch viele andere, daß odematöse Nierenkranke die Fähigkeit Kochsalz im Harn zu konzentrieren, nicht mehr in dem Maße besitzen, wie der Normale. Heiter und Siebeck³¹⁴, v. Monakow³⁰⁹, Heinecke und Meyerstein³¹⁵ sowie Schlayer und Takayasu³¹⁶ konnten zeigen, daß die Fähigkeit, das Kochsalz zu konzentrieren, im Tierexperiment durch Schädigung der Tubuli erzeugt wird. Veil und Nonnenbruch³¹⁷ betonten hauptsächlich die extrarenalen Faktoren auch für die Entstehung der Ödeme bei Nierenkrankheiten. Diese Autoren glauben nicht, daß ein erhöhter Blutkochsalzwert und eine Hydrämisierung des Blutes bei gleichzeitiger Einschränkung des Konzentrationsvermögens der Niere für das Kochsalz, als Leistungsunfähigkeit für das Ausscheidungsorgan zu deuten ist. Diese Autoren mochten vielmehr in der Hydrämie

gleichlaufend mit einer auch die Capillaren betreffenden Schädigung bei der diffusen Glomerulonephritis mit in Erscheinung. Siebeck betont, daß bei den chronischen Nierenkranken mit Niereninsuffizienz nicht nur eine Sperre der Harnsekretion, sondern auch eine Sperre des Stoffaustausches zwischen Blut und Gewebe eintritt. Bei den Ödemen der außerordentlich seltenen primären

Ödeme bei
Nephrosen.

Durch die Verlangsamung des Blutstromes und die damit verbundene Stase in den Capillaren werden die Endothelien und die Gefäßwände der Capillaren ungenügend durchlüftet. Der Austausch zwischen Blut und Gewebe ist ver-

Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

eines Stauungsstrausudats. Bereits H. Strauß¹¹⁸ hat auf diesen prinzipiellen Unterschied des nephritischen und kardialen Ödems hingewiesen. Zu diesen Beobachtungen kommt noch die von E. Reib¹¹⁹ und W. H. Veil¹²⁰ gemachte Feststellung, daß in den ersten Tagen der Entstehung des kardialen Hydrops im Gegensatz zum nephritischen Ödem der Eiweißgehalt des Blutes nicht abnimmt. Obwohl das kardiale Ödem im wesentlichen durch einen veränderten Zustand des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Gewebe also extrarenal bedingt ist, so dürfte hier wenn auch in geringem Grade die Minderfunktion einer Stauungsnerve odembegünstigend wirken. H. Schade¹²¹ erklärt auch die kardialen Ödeme mit einer Störung der Ödeme nimmt das Hunger

ungerödem
Ödem
krankheit.

Eine besondere Stellung in der Pathogenese der Ödeme nimmt das Hunger odem die Ödemkrankheit ein. Bei dieser Form der Ödeme spielt die Niere keine Rolle, die Nierenfunktion ist vollständig normal. Für die Entstehung des Ödems ist reichlich Kochsalz nötig. Da bei der geschmacklosen Kriegsherk durch überreichen Salzgehalt versucht wurde, den Geschmack zu korrigieren, war immer Salz im Übermaß vorhanden. Schittenhelm und Schlecht¹²² konnten zeigen, daß auch in odemfreien Perioden durch Kochsalz jederzeit wieder ein Ödem erzeugt werden konnte. Das Hungerodem ist der Typus der extrarenal entstehenden Ödeme. Wir sehen aber auch hier, daß zur Ödemkonzentration des Blutkochsalzes beim Hungerodem sein muß, daß zur Ödem verschwand, wenn Wasser und Salzzufuhr sistiert werden. Dabei ist die krankhafte Bedingungen für den Flüssigkeitsaustausch in den peripheren Capillaren vorliegen. Die Untersuchungen von Janssens¹²³ haben gezeigt, daß die Ödeme bei den Ödemkranken sowohl quantitativ wie qualitativ unzureichend gewesen ist. Der Eiweißgehalt der Nahrung war wohl genügend, aber trotzdem war die N Bilanz infolge calorisch unterwertiger Nahrung negativ. Die Ansicht, daß die Eiweißverarmung des Körpers die auf diese Weise durch calorisch unterwertige Nahrung verursacht wurde, die Ursache der Capillarschädigung sei, hat sich nicht in vollem Umfange bestätigt. Auch dieser Kalorienverlust wurde abnahme der Gewebe als auch des Serums gefunden wurde. Mit den Eiweißverlusten geht ein ständiger Kalkverlust einher. Hier wie dort einseitige Ernährung und für die Capillarschädigung verantwortlich gemacht. Schittenhelm und Schlecht¹²⁴ wiesen auf die große Ähnlichkeit des Hungerödems mit dem Mangel an gewissen Vitaminen für die Entstehung des nachschaden des Sauglings hin. Auch dieser Kalorienverlust wurde neuerer Zeit hat man den Mangel an gewissen Vitaminen mit dem Hungerödems verantwortlich gemacht, da die Ödeme bei Beri Beri Kranken in der Entstehung in weitem Maße Ähnlichkeit mit dem Hungerodem haben. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß als Voraussetzung für einen normalen Flüssigkeitswechsel zwischen Capillaren und Gewebe der Körper unter günstigen Ernährungsbedingungen stehen muß. Setzt eine qualitative und quantitative (einseitige vitaminarme und fettarme) ungenügende Ernährung den Organismus unter ungünstige Lebensbedingungen, so scheint die Reduktion des Gesamtkörpers sehr frühzeitig eine Störung des Flüssigkeitswechsels zwischen Blut und Gewebe herbeizuführen. Es dürfen demnach die Capillaren mit ihren Endothelen und feinen Gewebswänden frühzeitig als durch unzureichende Ernährung titativer Unterernährung eine Schädigung erleiden, als andere Organfunktionen. In die gleiche Gruppe von Ödemen, die durch unzureichende Ernährung entstehen sind die zuerst von v. Noorden¹²⁵ beobachteten Ödeme bei Diabetes mellitus einzubeziehen. Zunächst sah man diese Ödeme fälschlicherweise als Hungerödeme an. Sie treten aber bei allen schweren Diabeteskranken auf, denen

Dabei sche
Ödeme

und besonders viel Kochsalz oder Natriumbicarbonat mit den Mahlzeiten reicht für die Entstehung dieser Ödeme ist eines mit Sicherheit erwiesen, daß der

genug um mit dem vor-
etunieren

Auf S 587 wurde bereits besprochen, daß im Fieber und bei Infektionskrankheiten Kochsalz retiniert wird. Das Kochsalz wird im infektiösen Fieber nicht in fester Form, sondern als Lösung retiniert, so daß der fieberhaften Kochsalzretention immer eine Wasserretention parallel geht. Die nach dem Fieber einsetzende Diuresis ist als der Ausdruck der Ausschwemmung der retinierten Salzlosung zu betrachten.

Wasserretention
im Fieber und
bei Infektions-
krankheiten.

Inwieweit diese Schwankungen des Wasserwechsels beim infektiösen Fieber und auch bei Infektionskrankheiten wie bei der Tuberkulose, mit den lokalen Entzündungsprozessen und der dadurch ausgelösten Exsudatbildung identisch sind, ist bisher nicht erwiesen. Auch die von Meyer-Bisch und Veil diskutierten Beziehungen von Infektion zur Wasserretention scheinen eher Beziehungen von Entzündungsvorgängen zum Wasserwechsel zu sein. Bei der Malaria, bei welcher Fieber und Infektion ohne wesentliche Entzündungserscheinungen verlaufen, finden wir keine Salz- und Wasserretention.

Spezialfälle des lokalen Ödems sind die elephantastischen Veränderungen, Flephanthiasis, wie wir sie nach wiederholten Rezidiven von Erysipel und auch bei chronischen Thrombophlebitiden zu sehen bekommen. Die elephantastischen Zustände nach rezidivierenden Erysipelen sollen durch indurative Veränderungen der abführenden Lymphwege hervorgerufen sein.

Sehr oft finden wir in der Literatur das Wort „Ödemberedtschaft“. Will man diese Bezeichnung in den Rahmen unserer Betrachtungen über die Entstehung des Ödems einbeziehen so könnte man sagen, in all den von uns diskutierten Spezialfällen des Ödems kann eine Ödemberedtschaft bestehen. Sie wird zum Ödem in dem Augenblick, wo mit der Nahrung reichlich Flüssigkeit und Kochsalz gegeben wird. Das Ödem verschwindet durch Flüssigkeits- und Kochsalzzug. Die Ödemberedtschaft bleibt bestehen.

Ödem
beredtschaft.

Es ist hier nicht der Platz, um detailliert auf die Pharmakas, welche den Wasserstoffwechsel beeinflussen, näher einzugehen. Es sei hier nur zusammenfassend festgehalten, daß alle Diuretika der Methylpurinreihe sowie auch die diureseerzeugenden Eigenschaften der Quecksilbersalze sowohl auf einer Ein-

Pharmakologi-
sche Wirkungen
auf den Wasser-
haushalt
(Diuretika)

Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

Wirkung auf die peripheren Capillaren als auch auf einer renalen Wirkung, die sich in einer Konzentrationssteigerung für das Kochsalz ausdrückt beruhen. Inwiefern die von Ellinger gegebene Deutung der diuretischen Wirkung aller dieser Mittel durch eine Einwirkung auf den Quellungsdruck der Serum-eiweißkörper zu erklären ist steht noch zur Diskussion. Die einzige Substanz, welche elektiv durch eine Einwirkung auf den Wasser- und Salzwechsel zwischen Blut und Gewebe eine Diurese antreibt ist das Schilddrüsenhormon, das Thyroxin. Auch das synthetisch gewonnene Thyroxin hat eine gewisse Einwirkung auf den Wasserwechsel. Die osmotisch wirksamen Salze haben alle beim Gesunden einen deutlichen Einfluß auf die Diurese. Es wäre aber ein bedenkliches Eingreifen wollte man die diuresesteigernden Eigenschaften dieser osmotischen wasserlöslichen Salze bei einem kranken mit Hydrops zu einer Flüssigkeitsausschwemmung anwenden. Bei Ödemkrankheiten mit Hydrops und tatsächlichem Ödem bleiben wie wir bereits ausgeführt haben die Salze in gelöster Form in der Gewebsflüssigkeit retiniert und bewirken eine Verstärkung des Hydrops. Aus diesem Grunde hat man Traubenzucker als der Erfolg kein eindeutiger, wenigstens bei diesen degenerativen Nierenkrankheiten gute diuretische Wirkung entfaltet. Der Effekt des Kaliumacetats eines der ältesten diuretischen Mittel ist nicht in seiner osmotischen Wirkung zu suchen, sondern dem K^+ Ion zuzuschreiben. Das wie wir bereits ausgeführt haben in gewissem Sinne das hydropogene Na^+ Ion aus dem Gewebe verdrängen und dadurch eine Kochsalzdiurese auslösen kann. Alle Autoren stimmen darin überein, daß jeder Entwässerung eines wasserhaltigen Gewebes, welche Art von Diureticum sie auch erzwungen wird, ein Einstrom von Wasser aus den Geweben ins Blut und damit eine Hydrämie vorausgeht. In diesem Sinne ist die Wirkung der Flüssigkeitsbeschränkung (kardellur Schroter Durstage) und der Schwitzkuren zu erklären. Durch diese Maßnahmen wird Wasser aus den Geweben ins Blut gefordert und die Vorbedingung für das Zustandekommen der Diurese geschaffen.

Literaturverzeichnis

- Zusammenfassende Darstellungen
 Abderhalden E. Lehrbuch der physiologischen Chemie 5 Aufl. 1903 — Albu
 Neuberg. Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin 1906 — Bernard
 Claude. Leçons sur les propriétés physiologiques et sur les altérations pathologiques des
 fluides de l'organisme. Paris 1859 — Elias. Herbert. Zur Bedeutung des Salzhaushalts
 haushaltes und seiner Störungen. Erg. inn. Med. 9, 190 (1914) — Heubner W. Der
 Mineralstoffwechsel. Handbuch der Biologie 6 Aufl. 1909 — S. 181 — Höber R. Physiologie
 der Lymphestromung. In: Krehl. Handbuch der allgemeinen Pathologie 2
 Chem. d. Zelle und der Gewebe 5 Aufl. 1909 — S. 181 — Höber R. Physiologie
 S. 1 1912 — Magnus Levy. Physiologie des Stoffwechsels. Verhalten und Rolle des
 Wassers im Stoffwechsel. In: v. Noorden. Handbuch der allgemeinen Pathologie 2
 2 Aufl. 1 S. 473 1906 — Meyer Er. Die Diabetesmuskulatur. In: Bergmann. Stacheln
 Handbuch der inneren Medizin, 6 Aufl. 4 S. 1014 1906 — Meyer Er. Die
 gemeine Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus. Handbuch der
 praktischen Therapie 1 S. 618 1906 — Schade H. Über Quellungsphysiologie und Ödem
 Erg. inn. Med. 30 1 (1907) — Straub H. Über Quellungsphysiologie und Ödem
 Alkalosen. Ebenda 4 45 (1907) — Straub H. Über Quellungsphysiologie und Ödem
 reguliert. Erg. inn. Med. 1 249 (1903) — Straub H. Über Quellungsphysiologie und Ödem
 haushaltes. Erg. inn. Med. 3 618 (1907) — Straub H. Über Quellungsphysiologie und Ödem

Mineralstoffwechsel und Wasserhaushalt

- logie des Stoffwechsels In v Noorden Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels
 2 Aufl 1 450 (1906) — (57) Rosemann Pflügers Arch 130 1 (1921) — (58) Kast
 H S Z 12 267 (1888) — (59) Schaps Berl klin Wochr 1907 Nr 19 — (60) Meyer L F
 Über die Bedeutung der Mineralsalze bei den Ernährungsstörungen der Säuglinge 26 Vers
 Ges Kinderheilk Salzburg 1909 — (61) Freund u Grafe Arch f exper Path 6 6
 (62) Freund H Arch f exper Path 7 311 (1913) — (63) Laubry Etude et interpré
 de qu phénomènes critiques morbides Thèse de Paris 1903 — (64) Thannhauser S J
 Med Klin 1907 Nr 28 u 29 — (65) Monakow v Untersuchungen über Funktionen
 der Niere unter gesunden und kranken Verhältnissen v Thannhauser S J
 (67) Morawitz P u W Handbuch der Biochemie 2 Aufl 8 S 303 1925 — (74) Neuschloss
 wechsels Handbuch der Biochemie 2 Aufl 8 S 303 1925 — (75) Thannhauser S J
 Z klin Med 89 — (69) Bock J Arch f exper Path 7 183 (1907) — (70) Blum L
 Kongr inn Med 26 122 (1909) — (71) Gerard C r Acad Sci Paris 104 1305 nach
 Valys Über Tierchem 1912 565 — (72) Gerard C r Acad Sci Paris 104 1305 nach
 (73) Loeb J J gen Physiol 3 229 237 (1920) J of biol Chem 21 223 (1915) — (74) Neuschloss
 175 (1916) — Loeb u Westens J of biol Chem 21 223 (1915) — (75) Thannhauser S J
 Pflügers Arch 181 17 (1920) 187 136 (1921) — (76) Zwaardemaker C r Soc Bol
 Paris 82 623 (1919) Erg Physiol 19 327 (1921) Biochem Z 132 95 (1921) J of Pharmacol 21
 174 28 (1919) Erg Physiol 19 327 (1921) Biochem Z 132 95 (1921) J of Pharmacol 21
 151 (1923) — (76) Volkman Ber Sachs Ges Wiss Math physik Kl 27 202 (18 4) —
 (77) Keller Arch Kinderheilk 29 1 (1900) — (78) Langstein u L F Meyer Säug
 lingenahrung 31 — (79) Plummer u Scott J of Physiol 34 247 (1900) — (80) Finger
 ling Biochem Z 38 448 (1912) — (81) Osborne u Mendel H S Z 50 30 (1912) —
 (82) Meigs u Woodward J Dairy Sci 4 160 (1921) — (83) Heubner W Calcium
 vergiftung Nachr Ges Wiss Göttingen 1924 — (84) Hart McCollum u Fuller
 Amer J Physiol 83 216 (1903) — (85) Durlach Ebenda 71 210 (1913) — (86) Durlach
 lehre — (88) Kingo Goto J of biol Chem 36 305 (1919) — (89) Forbes u Keith
 zitiert nach Heubner — (90) Bertram J Z Biol 14 330 (1878) — (91) Renval
 u Loew Arch Physiol 16 94 — (92) Tigerstedt Ebenda 24 330 (1878) — (93) Emmerech
 Arch klin Med 104 107 (1927) — (94) Oehme C u M H Wassermeier Dtsch
 (1912) — (95) Zuckmayer Pflügers Arch 148 225 (1912) — (97) Zucker Proc Soc
 exper Biol (N Y) 14 272 (1921) — (98) Herxheimer Berl Lin Wochr 1904 Ar 1 —
 Biochem Z 150 248 (1923) — (101) Howland John Harvey Lectures 18 S 159
 1922/23 — Medicine 2 S 349 — (102) Meysenbug v J of biol Chem 47 590
 (1921) — (103) Loeb R F J 1923 — (104) Howland John Harvey Lectures 18 S 159
 inn Med 13 1 (1914) — Über die Bildung der Harn und Gallensteine Berlin 1914 —
 (105) Vierordt C Nothnagels System 7 11 S 21 — (106) Lichtwitz L Erg
 (108) Aschenheim Kaumheimer Mschr Kinderheilk 19 (1911) — (109) Benjamin
 Erg inn Med 6 (1910) — (110) Lohll Biochem Z 130 492 (1923) — (111) Iversen
 Lenstrup 1 Nordisch Pädiatr Kongr 1919 — (112) Howland Kramer Amer J Du
 Childr 22 105 (1921) Mschr Kinderheilk 20 299 (1923) — (113) György zitiert nach
 Stepp György Aramiosen S 230 — (114) György Zucker Gutmann Proc Soc exper
 Biol a Med 20 372 (1923) — (115) György Zucker Gutmann Proc Soc exper
 (118) Hess A F Zahlreiche Arbeiten im J of biol Chem von 1924 ab — (119) György P M Jenke
 u Webster Lancet 1 (1925) Biochem J 20 (1926) — (120) György P M Jenke
 J of biol Chem 63 (1925) — (121) Ricklin Jb Kinderheilk 86 373 (1917) — (122) Stötz
 115 (1927) — (123) Howland Marriot Arch int Med 18 (1916) — (124) Tisdall
 1926 — Windaus u Pohl Nachr Ges Wiss Göttingen Math physik Kl
 Naturwiss 10 433 (1927) — (125) Torpin zitiert nach Stepp György Aramiosen
 ner Ebenda 63 — (126) Howland Marriot Arch int Med 18 (1916) — (127) Peterson u Bramer J of
 J of biol Chem 64 (1922) — (128) Torpin zitiert nach Stepp György Aramiosen
 (129) Underhill Tilston u Bogert J metab Res 1 (1922) — Tilston u Under
 hill Amer J Med Res 16 (1923) — (129) Freudenberg u György München med Wochr 69 492
 (130) Trendelenburg u Goebel Arch f exper Path 69 171 (1921) — (131) Collip
 J of biol Chem 63 (1925) — Collip Clark Ebenda 64 (1925) 66 (1926) — (132) Paton
 Noel u Mitarbeiter Quart J exper Physiol 19 (1916) — Paton u Sharpe Ebenda
 16 (1926) — Paton N Brit med J 1922 Nr 3193 Glasgow med J 1922 — Sharpe

(239) Schürmer Arch f exp Pat
 Zitat 192 — (240) Luthje Z
 (1904) — (241) Moraczewski,
 Arch klin Med 113 1 (1913) —

Pathologie und Therapie 13, II Leipzig F C W Vogel 1876 — (251) Leudet, ^{zitiert}
 be Sanger Zitat 660 (1909) W — S. 111 f. Th. — Journ of Sci. I of Physiol
 906) —
 1919) —
 Ebenda
 Ann Med
 Ann Zbl
 r Wien
 Diabetes
 H 2 —

(262) Schwenkenbecher Munch med Wschr 50 2564 (1909) — (263) Frank Berl
 klin Wschr 1912, 393 — (264) Velden, v d Ebenda 1913, 2083 — (265) Meyer
 (266) Brugsch, Dresel
 (1921) — (267) Biedl
 u. s. Die zuckerlose Harn
 (1903) — (270) Meyer,
 atz, L. Kongr inn Med
 Dtsch
 Z
 Wschr
 ver,
 inn,
 E
 sch
 eil

XIII. Sediment- und Steinbildungen.

Auf Seite 575 haben wir erörtert, daß die Urinreaktion normalerweise zwischen saurer und basischer Reaktion schwanken kann. Die Breite der normalen Urinreaktion liegt zwischen 1×10^{-5} und $0,3 \times 10^{-5}$. Die normale saure Reaktion des Urins ist durch das primäre Salz der Phosphorsäure bedingt. Das primäre Salz reagiert gegen Lackmus sauer, das sekundäre amphoter und das tertiäre alkalisch. Unter normalen Verhältnissen ist die Reaktion des Urins in weitem Maße variabel. Sie wird sauer, wenn im intermediären Stoffwechsel viel organische Säuren anfallen und das Alkali an sich reißen. In beiden Fällen ist es neben der Atmung die Niere, welche durch ihre Fähigkeit sauren oder alkalischen Harn zu produzieren, d. h. H^+ oder OH^- Ionen abwandern zu lassen, das Saure-Base-Gleichgewicht erhält. Es wäre verständlich, daß lediglich die Veränderung der Reaktion des Harns eine Niederschlagsbildung zur Folge hat, da im Harn eine Reihe von Substanzen vorkommen, die schwer löslich sind. Die Reaktion des Urins entspricht

Phosphaturie

vorzeitigen Abscheidung von Phosphaten führen, die man klinisch unter dem Namen Phosphaturie zusammenfaßt. Physiologischerweise kommt es zur sichtbaren Phosphatausscheidung im Urin bei Pflanzenkost aus der durch Verbrennung Carbonate entstehen, und bei der Einnahme von alkalischen Salzen. Man sieht auch gelegentlich bei Leuten, die einen abnorm sauren Magensaft sezernieren, auf der Höhe der Verdauung den Harn alkalisch werden und gleichzeitig ein Phosphatsediment absetzen. In verstärktem Maße tritt diese Erscheinung bei starkem Erbrechen auf, wenn übergroße Mengen salzsäurem Mageninhalt dauernd erbrochen werden. Die Niere muß hier kompensatorisch Alkali ausscheiden, das als sekundäres und tertiäres Phosphat ausgeschieden wird. Für die Entstehung der Phosphatniederschläge kommt aber das wasserlösliche Alkaliphosphat nicht in Frage, sondern ausschließlich die Calciumsalze der Phosphorsäure, von denen nur das primäre Salz $Ca(H_2PO_4)_2$ wasserlöslich ist, während das sekundäre Salz $CaHPO_4$ und das tertiäre $Ca_3(PO_4)_2$ in Wasser außerordentlich schwer löslich sind und zur Niederschlagsbildung in erster Linie Veranlassung geben.

Unter echter Phosphaturie versteht man einen Zustand, bei dem der Harn in frisch gelassenem Zustande durch Phosphate getrübt ist, wobei die Phosphat-

Calciumoxalat
welche zur

Hauptmenge des Kalkes im Kot ausgeschieden. Die Ausscheidung des Kalkes im Harn schwankt normalerweise schon in einer Breite von 20–70% der Gesamt kalkausscheidung, so daß es schwerhelt zu sprechen, da die gefundenen Zahlen (Sendtner¹, Soetbeer² und Tobler³, Ueber⁴) nicht als quantitativ anormal zu bezeichnen sind. Man hat dann das Verhältnis Kalk zu Phosphorsäure herangezogen und wollte aus dem Verhältnis von $\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5$ das normalerweise 1 : 12 betragen soll, Schlüsse auf eine vermehrte Kalkausscheidung bei der Phosphaturie ziehen (Soetbeer², Ueber⁴). Es soll nach diesen Autoren da mitunter bei diesen Patienten auch eine Kolitis beobachtet wird, die Ausscheidung des Kalkes durch den Darm verschlechtert sein und dadurch eine vermehrte Menge Kalk auf dem Harnwege den Körper verlassen. Obwohl es durchaus möglich ist, daß bei schweren Darmstörungen eine vermehrte Kalkausfuhr durch die Nieren Anlaß zu einem Symptomenkomplex, der der Phosphaturie ähnlich ist, kommen kann (dies wird wohl hauptsächlich bei kindlichen Patienten, wie diese Soetbeer² bespricht, der Fall sein), so dürfte es bei der großen Breite der Kalkausscheidung und bei dem ständig wechselnden Verhältnis von $\text{CaO} : \text{P}_2\text{O}_5$ nicht wünschenswert sein, für die Phosphaturie des Erwachsenen eine Calcauria als Ursache anzunehmen.

ist daher selbstverständlich, daß bei der Phosphaturie niemals eine Vermehrung des PO_4 Anteils gefunden wurde. Die Verdienst von Lichtwitz⁵ ist es gezeigt zu haben, daß bei der echten Phosphaturie die Niere zeitweise die Fähigkeit verloren hat, einen sauren Harn zu bereiten. Es dürfte sich bei der echten Phos-

selbst, sondern durch eine Einwirkung auf die sekretorischen Nerven der Niere ausgelöst werden. Diese Einwirkung kann eine endogene (endokrine) oder durch To-
 inn exogen
 (p^a In die-
 Sur- igitati ver-
 ten finden und daß auch im Tierversuch von Fickardt⁶, sowohl wie von Rhodo-
 und Filinger⁷ durch Splanchneusdurchschneidung der Harn auf der betreffen-
 den Seite seine Reaktion verändert.

Bei einem solchen Zustand der Unfähigkeit, einen sauren Harn zu produ-
 zier-
 Ha-
 Sal-
 indi-
 in den Harn übergehen. Es wird auf diese Weise im Blutpuffer ein Zustand ein-
 treten, wie wir ihn bei einer kompensierten Acidose sehen. Lichtwitz⁵ hat
 darauf hingewiesen, daß der Organismus ähnlich wie bei der kompensierten
 Acidose, sich vor einer Sauerung durch eine vermehrte Ammoniakausscheidung
 schützt und daß zeitig bei manchen Kranken mit echter Phosphaturie eine Er-
 höhung der Ammoniakausscheidung zu beobachten ist, auf die bereits Mo-

raczewski⁹ hingewiesen hat. Lichtwitz⁵ betont, daß auch die von manchen Autoren gefundene hohe Kalkausscheidung nicht im Sinne einer Calcärdarstellung wie er bei kompensierter Acidose eintritt. Wir wissen, daß ein Ausgleich bestehender diabetischer Acidose der Kalkbestand des Körpers zu dieser Anschauung über die Ursache der Phosphaturie zeigt lediglich eine Komponente dieses Symptomenkomplexes, die momentane Unfähigkeit des sauren Harn zu bereiten. Sie erklärt aber nicht, warum es bereits im frischen Urin zum Ausfallen der phosphorsauren Kalksalze kommt. Lichtwitz⁵ weist darauf hin, daß es alkalische Harnen ohne Phosphatsediment gibt und daß man einen sauren Harn weit alkalischer machen kann als es der Harn eines Kranken mit Phosphatsediment ist, ohne daß momentan ein Phosphatniederschlag ausfällt. Zudem wurde die Ausscheidung eines richtigen Phosphatsediments sogar bei Harnen mit saurer Reaktion beobachtet (Angabe von Lichtwitz¹⁰ bei einem Harn von einer Acidität von 1×10^{-4}). Die alkalische Reaktion des Harns die Alkalinurie wo Leoni diesen Zustand bezeichnete, schafft wohl die besten Vorbedingungen zum Ausfallen eines Phosphatsediments, sie kann aber nicht als alleinige Ursache der Phosphaturie bezeichnet werden. In klarer Weise zeigt Lichtwitz¹⁰ durch einen Modellversuch, in dem er Calciumchloridlösung mit einer Lösung von Mono- und Dinatriumphosphat in einer Konzentration, wie sie im Harn vorkommen zusammenbringt, daß, unabhängig von der Reaktion, Niederschläge auftreten. Der Wechsel der Reaktion wird bei gleichbleibender Phosphat- und Kalkkonzentration durch die wechselnden Mengen von NaH_2PO_4 und Na_2HPO_4 bewirkt. Durch diesen Modellversuch, bei dem in jeder Variation ein Kalkphosphatniederschlag auftritt, ist gezeigt, daß das Verhalten der Kalk- und Phosphatrelation zur Urinreaktion für die Niederschlagsbildung nicht maßgebend ist. Die Löslichkeit des sekundären Calciumphosphats in Wasser beträgt nur 0,02% so daß das Ergebnis des Modellversuchs nicht über raschend ist. Man konnte nun sagen im Harn, in welchem die Konzentrationen ebenso hoch sind wie im Modellversuch, wirken andere Salze besonders Kochsalz und Löslichkeitsvermehrend. Man muß aber andererseits in Betracht ziehen, daß im Harn stets ein Überschuß von Phosphat Ionen neben den Phosphat Ionen des Calciumphosphats vorhanden ist so daß eigentlich das Löslichkeitsprodukt des tertiären Calciumphosphats schon früher als in dem Modellversuch erreicht sein mußte. Wir müssen den Harn als eine übersättigte Lösung von Calciumphosphaten ansehen so daß die Gelegenheit zur Niederschlagsbildung ständig gegeben sein mußte. Wenn trotzdem die Niederschlagsbildung nicht erfolgt, so muß die übersättigte Lösung durch andere Momente stabilisiert sein. Lichtwitz⁵ zeigte, daß die Stabilisierung momentan aufgehoben wird wenn man den noch klaren Harn kurz mit Äther schüttelt. Es tritt sofort eine Trübung des Harns mit Calciumphosphaten ein. Kein anderes Harnsediment läßt sich auf eine gleiche Weise durch Ausschüttelung mit Äther erzeugen. Lichtwitz⁵ nimmt daher an, welches die Stabilisierung der übersättigten Calciumphosphatkolloid enthält, Urinen gewährleistet. Diese Annahme wird dadurch noch erhärtet, daß wir meistens mit dem Ausfallen des Calciumphosphatsediments an der Oberfläche des Urins schillernde Hautchen an der Grenze von Harn und Glas auftreten sehen, welche das sichtbare Zeichen einer kolloiden Zustandsänderung der Harnflüssigkeit sind (Lichtwitz¹⁰). Auch diese Hautchen sind in Äther löslich.

Im Harn sind beständig Kolloide vorhanden, die mit großer Wahrscheinlichkeit den Nierenzellen entstammen und beim Sekretionsvorgang für die Lösung

schwer löslicher Stoffe von entscheidender Bedeutung sein durften. Nach der Vorstellung von Föbstein und Nikolaier¹² wie von Minkowski¹³ werden bei der Abgabe einer schwerlöslichen Substanz wie der Harnsäure aus dem sezernierenden Nierenepithel durch Adsorption auf die Oberfläche dieser Substanzen Zellkolloide

proportional der Verringerung der Teilchengröße. Als Folge tritt die Aufhebung des Kolloidschutzes ein. Aus diesen Überlegungen ist verständlich daß

Schutz der übersättigten Phosphatlosung bedingt nur bei alkalischem Harn sezerniert wird. Dieses Kolloid ist gegen Säuren sehr empfindlich.

Zusammenfassend läßt sich sagen daß durch die Untersuchungen von Lichtwitz⁵ es wahrscheinlich gemacht wurde daß gleichzeitig mit der Sekretion eines alkalischen Urins aus den Nierenzellen ein Kolloid entbunden wird welches durch seine Oberflächenwirkung die Löslichkeit der in übersättigter Lösung vorhandenen Calciumphosphate gewährleistet. Kommt dieses Schutz

Lichtwitz annehmen daß die echte Phosphaturie verursacht ist durch eine momentane Unfähigkeit der Nieren zur Produktion des alkalischen Harns.

Löslichkeit der im alkalischen Harn phosphat bewirkt. Das Ausfällen der Calciumphosphate innerhalb des Körpers hängt mit der vorzeitigen Gerinnung des Kolloides zusammen.

Es ist selbstverständlich daß neben diesen anfall weise auftretenden Entleerungen alkalischen Harns dürften eine dies an der Auffassung

Minkowski¹⁴ früher geäußert hatte daß die echte Phosphaturie eine Anfallserkrankung ist die auf einer anfallweisen Funktionsstörung der Niere auf eine Sekretionsneurose der Niere zurückzuführen sein dürfte.

Das Hauptsymptom der echten Phosphaturie ist die Entleerung eines milchig trüben Harns (Milchharn). Die Reaktion dieses Harns ist meist alkalisch.

mitunter amphoter Die Beobachtung eines sauren, milchigen Harns dürfte zu den großen Seltenheiten gehören Bei kurzem Stehen des truben Harns bildet sich an dessen Oberfläche ein schillerndes Häutchen, daß beim Bewegen des Glases faltig wird Das charakteristische Häutchen befindet sich hauptsächlich an der Grenze zwischen Glas und Urin und ist sehr oft scharfkantig zerrissen Der trube Niederschlag setzt sich erst langsam zu Boden Bei der mikroskopischen Betrachtung dieses Niederschlages sieht man amorphe, krumelige Substanzen daneben Rosetten und größere, plattenförmige Krystalle Auch Sargdeckelkrystalle kommen bei der Phosphaturie vor Unter dem Mikroskop findet man in dem Häutchen zahlreiche Einlagerungen von krystallisierten Calciumphosphatsalzen Auf Zusatz von Säure verschwindet Niederschlag und Häutchen Die Entleerung des truben Harns weckt bei

Zudem trifft es sich sehr oft, daß gleich

Harn Schmerzen am Orificium urethrae

thritus mit Schleimabsonderung bemerk-

bereits ausgeführt, vasomotorisch stigmatisierte Individuen Magenschmerzen,

... ... sexuelle Unlust

... ... Identität mit Angabe

... ... Der ursächliche

Z... ...

... ...

... ...

zeitige Befund von vereinzelt roten Blutkörperchen im Phosphatsediment hat

... ...

... ...

... ...

... ...

... ...

Therapie

Man mochte glauben, daß es ein Leichtes wäre, den alkalischen Harn durch entsprechende Diatverordnungen sauer zu machen Eiweißreiche Nahrung konnte dieses Ziel erreichen, tut es aber in den meisten Fällen nicht Gleichzeitige Gaben von Acidum phosphoricum (1 Löffel auf 1 Glas Limonade) sind zu empfehlen Am wirksamsten auf die Sauerung des Harns ist der Hunger und eine auf einige Hungertage folgende Fettkost Diese Maßnahme dürfte aber nach

substanzen nach der sauren Seite eintritt Ist bei der echten Phosphaturie der Organismus durch die Unfähigkeit der Niere, einen sauren Urin zu bereiten, an

... ...

... ...

bei der Phosphaturie auf eine Sauerung hinzuarbeiten Diese Bemerkungen werden

noch verstärkt, wenn Patienten, wie Moraczewski³ angibt, aus sich heraus

Mittel suchen, die den Harn noch starker alkalisch machen (Bicarbonatgabe,

Pflanzenkostgabe) Der subjektive Erfolg dieser „paradoxen“ Therapie, d. h.

die Minderung der subjektiven Beschwerden, nicht die Minderung der Phosphat-

urie, scheinen dem Patienten recht zu geben Wir verfügen über keine ein-

schlagigen Erfahrungen der paradoxen Therapie Jedoch wird sich als zweck-

mäßig erweisen, wenn man schon diätetisch bei der echten Phosphaturie vor-

gehen will, sowohl den Erfolg der Umstellung nach der sauren Seite als auch

Verstärkung der Urinreaktion nach der alkalischen Seite vorzunehmen, um sich dann von den subjektiven Angaben des Patienten über den Erfolg leiten zu lassen. C. v. Noorden¹⁵ empfiehlt so wenig als möglich zu trinken, da starke Harnflut auch beim G.

wichtiger wie das Forcieren der Harnreaktion

In den meisten Lehrbüchern findet sich die Bezeichnung „Uraturie“. Wir die Uricurie wählen absichtlich den Namen Uricurie, da wir für dieses Zustandsbild das Auskristallisieren von freier Harnsäure in den bekannten Formen der Wetzsteine und der Tonnen, in seltenen Fällen auch in Rhomboedern für charakteristisch halten. In vielen Fällen werden sich neben der freien Harnsäure auch Urate finden, aber wenn man frühzeitig genug den frisch gelassenen Urin untersucht, so sind es die Krystalle der freien Harnsäure, welche in dem frischen Urin bereits vorhanden sind und dem Zustandsbild das Gepräge geben. Fassen wir die Phosphaturie mit Lichtwitz als eine Anfallserkrankung auf, bei der durch eine nervöse Störung einer Partiarfunktion der Niere die Reaktion des Harns nach der alkalischen Seite hin anfallsweise fixiert ist, so müssen wir die Uricurie als das Spiegelbild dieser Erkrankung betrachten, bei der durch eine nervöse Störung die Reaktion des Harns nach der sauren Seite hin anfallsweise verschoben ist.

Im normalen Harn ist die
Lösung vorhanden 1 g saure

kolloidalen Zustand der freien Harnsäure im Harn. Lichtwitz¹³ konnte aber zeigen, daß die gesamte Harnsäure in echter Lösung ist. Bei Kompensationsdialyse behalten nach Lichtwitz¹³ Harn und Uratlosung, gegen die dialysiert wird, ihre Konzentrationen bei, d. h. die gesamte Harnsäure des normalen Urins befindet sich im Zustande echter Lösung. Da die Harnsäure z. T. im Urin als undissoziierte Harnsäure erscheint, während sie im Blut lediglich als Natriumurat vorhanden ist, bewirkt die Harnsäureausscheidung eine Elimination von H^+ bei gleichzeitiger Alkalien sparing. Wenn die freie Harnsäure tatsächlich im Urin als übersättigte Lösung beständig ist, so müssen gleichzeitig mit der Harnsäure kolloidale Stoffe im Harn vorhanden sein, die eine solche übersättigte Lösung ermöglichen. Ebstein und Nikolaier¹² sowie Minkowski¹³ haben im Anschluß an die G. Meißnerschen²⁰ Versuche bei Hunden und Kaninchen nach Injektion von Harnsäure die Beobachtung gemacht, daß aus den Zellen der Tubuli gleichzeitig mit der Harnsäure Zellkolloide mit in den Harn übergehen.
von
gehe
sible

mitunter amphoter. Die Beobachtung eines sauren milchigen Harns dürfte zu den großen Seltenheiten gehören. Bei kurzem Stehen des truben Harns bildet sich an der Oberfläche ein *schillerndes Häutchen*, daß beim Bewegen des Glases faltig wird. Das charakteristische Häutchen befindet sich hauptsächlich an der Grenze zwischen Glas und Urn und ist sehr oft scharfkantig zerrissen. Der trube Niederschlag setzt sich erst langsam zu Boden. Bei der mikroskopischen Betrachtung dieses Niederschlages sieht man amorphe krümelige Substanzen daneben Rötten und größere plattenförmige Krystalle. Auch Sargdeckelkrystalle kommen bei der Phosphaturie vor. Unter dem Mikroskop findet man in dem Häutchen zahlreiche Einlagerungen von krystallisierten Calciumphosphatsalzen. Auf Zusatz von Säure verschwindet es.

Entleerung des truben Harns weckt bei
Zudem trifft es sich sehr oft daß gleich

auftreten und häufig eine leichte Urn wird. Die Phosphaturiker sind wie
sierte Individuen. Magenschmerzen
allgemeine und sexuelle Unlust
richtige Hyperacidität mit Angabe

des Hodbrennens können den phosphaturischen Anfall begleiten. Der ursächliche Zusammenhang der Hyperacidität mit der Phosphaturie ist oben bereits erwähnt worden. Die Patienten sind

zeitige

schon auf zur Annahme einer Steinkolik Veranlassung gegeben, wo eine vorübergehende Phosphaturie die Schmerzen auslöste. Die Diagnose echte Phosphaturie soll nur gestellt werden, wenn es sich tatsächlich um anfallsweises Auftreten von milchigen Phosphatharnen handelt. Die Abscheidung eines Phosphatsediments nach längerem Stehen bei alkalischen Harnen berechtigt nicht zur Annahme einer Sekretionsneurose, die nur der echten Phosphaturie zugrunde liegt.

Therapie

Man mochte glauben, daß es ein Leichtes wäre, den alkalischen Harn durch entsprechende Diatverordnungen sauer zu machen. Eiweißreiche Nahrung konnte dies Ziel erreichen, tut es aber in den meisten Fällen nicht. Gleichzeitige Gaben von Acidum phosphoricum (1 Löffel auf 1 Glas Limonade) sind zu empfehlen. Am wirksamsten auf die Sauerung des Harns ist der Hunger und eine auf einige Hungertage folgende Fettkost. Diese Maßnahme dürfte aber nach unseren obigen theoretischen Darlegungen sehr zweischneidig sein, da durch eine derartige Anordnung zwar der Urn gesauert werden konnte, aber gleichzeitig eine starke relative Säuerung der Gewebe im Sinne einer Verschiebung der Puffersubstanzen nach der sauren Seite eintritt. Ist bei der echten Phosphaturie der Organismus durch die Unfähigkeit der Niere einen sauren Urn zu bereiten an und für sich schon schwer in der Lage, sich seiner sauren Volumen zu entledigen,

„ und noch stärker alkalisch machen (durch reichliche Pflanzenkostgabe). Der subjektive Erfolg dieser paradoxen Therapie, daß die Minderung der subjektiven Beschwerden nicht die Minderung der Phosphaturie scheinen dem Patienten recht zu geben. Wir verfügen über keine einschlägigen Erfahrungen der paradoxen Therapie. Jedoch wird sich als zweckmäßig erweisen, wenn man schon diätetisch bei der echten Phosphaturie vorzugehen will, sowohl den Erfolg der Umstellung nach der sauren Seite als auch

Sediment und Steabildungen

Verstärkung der Urinreaktion nach der alkalischen Seite vorzunehmen um sich dann von den subjektiven Angaben des Patienten über den Erfolg leiten zu lassen C v Noord¹⁸ empfiehlt so wenig als möglich zu trinken das starke Harn flut auch beim Gesunden eine Aciditätsminderung erzeugt Gleichzeitig aus geführte Muskelatätigkeit von Atropin¹⁹ 1-3 mg pro die) und will dadurch die Acidität des Magensattes herabsetzen Umher hat gute Erfolge von dieser Maßnahme gesehen Die Forderung die kalkzufuhr zu beschränken ist nach unserer Ansicht von untergeordneter Bedeutung da eine einseitige Milchnahrung (Milch ist das kalkreichste Nahrungsmittel) beim Erwachsenen an und für sich nicht in Frage kommt Sehr oft genügt es den Patienten auf einige Zeit aus seinem Milieu herauszunehmen um ihm die taglichen Aufregungen durch einen Klima und Ortwechsel verändern zu lassen Die Behandlung des Allgemeinzustandes ist wichtiger wie das Forcieren der Harnreaktion

In den meisten Lehrbüchern findet sich die Bezeichnung „Uraturie“ Wir de Uracarie wählen absichtlich den Namen „Uracarie“ da wir für dieses Zustandsbild das Auskrystallisieren in seltenen Fällen auch in Rhomboiden für charakteristisch und der Tonnenen in vielen Fällen genug den freien Harnsaure auch Urate halten In vielen Fällen werden sich neben der frisch gelassenen Urin untersucht finden aber wenn man frühzeitig genug den frisch gelassenen Urin bereits so sind es die Krystalle der freien Harnsaure welche in dem frischen Urin bereits vorhanden sind und dem Zustandsbild das Gepräge geben Fassen wir die Phosphaturie mit Lichtwitz²¹ als eine Anfallskrankung auf bei der durch eine nervöse Störung einer Partialfunktion der Niere die Reaktion des Harns nach als das Spiegelbild dieser Erkrankung betrachtet bei der durch eine nervöse Störung die Reaktion des Harns nach der sauren Seite hin anfallsweise verschoben ist

Im normalen Harn ist die Harnsaure als Mononatriumurat in übersättigter Lösung vorhanden 1 g saures harnsaurer Natrium bedarf bei 17° ca 1200 ccm Wasser zur Lösung 1 g freie Harnsaure dagegen bei 37° 25 Liter Wasser Im Harn ist nur ein Bruchteil der Harnsaure an Basen gebunden Die freie Harnsaure ist demnach in höherer Konzentration im Harn in Lösung als ihrer Löslichkeit in Wasser entsprechen würde Hia¹⁷ und Schade¹⁸ glauben an einen kolloidalen Zustand der freien Harnsaure in echter Lösung gegen die dialysiert zeigen, daß die gesamte Harnsaure im Harn und Uratlosung gegen die dialysiert dialyse behalten nach Lichtwitz¹⁹ Harn und Uratlosung gegen die dialysiert wird ihre Konzentration bei d h die gesamte Harnsaure des normalen Urins befindet sich im Zustande echter Lösung Da die Harnsaure 2 T im Urin als undissoziierte Harnsaure erscheint während sie im Blut lediglich als Natriumurat vorhanden ist bewirkt die Harnsaureausscheidung eine Elimination von H⁺ bei gleichzeitiger Alkalibildung Wenn die freie Harnsaure gleichzeitig mit der sauren kolloidalen Stoffe im Harn vorhanden sein die eine solche übersättigte Lösung ermöglichen Ebstien und Nikolaier²⁰ sowie Minkowski²² haben im Anschluß an die G. Weißnerschen²³ Versuche bei Hunden und Kaninchen nach Injektion von Harnsaure die Beobachtung gemacht, daß aus den Zellen der Tubuli gleichzeitig mit der Harnsaure Zellkolloide mit in den Harn übergeben Lichtwitz²¹ weist darauf hin daß derartige Kolloide, wenn sie in Form von Kugeln im Sekretionsstadium mit ausgeschieden werden, im Harn aber gelöst sind reversible Kolloide sein müssen Den Nachweis eines derartig reversiblen Kolloides führt er durch Aufkochen eines Harns der bereits ein Sediment

Die Löslichkeit der freien Harnsaure und der harnsauren Salze im Harn

von harnsaurem Natrium abgesetzt hat wobei nach dem Aufkochen ein Wieder ausfallen des ursprünglichen Sediments nicht mehr eintritt. Man kann sogar den Harn noch sauer machen als er vorher gewesen ist ohne daß sich das Sediment absetzt. Auch die Goldzahl vor und nach dem Aufkochen wurde bestimmt und die Zeit notiert in der das Sediment in Lösung blieb. Die Goldzahl nahm um das Zweifache bis Zehnfache zu d. h. die Harnkolloide waren in diesen Harnen vor dem Kochen in einem Zustand der Fällung der durch das Aufkochen reversibel war ebenso wie Gelatine durch Aufkochen in feinere Verteilung übergeht. Lichtwitz²¹ hat eine Patientin beobachtet die vier Wochen lang einen Harn mit starkem Harnsauresediment ohne Goldzahl entleerte. Nur an einem Tage war der Harn klar. An diesem Tage war die Goldzahl erhöht. Man konnte glauben daß die geringen Eiweißmengen welche mit jedem Harn ausgeschieden werden identisch mit dem Kolloid sind. Das Eiweiß im Harn ist aber so grob dispers daß es auf die Goldzahl gar keinen Einfluß hat. Es ist sehr wahrscheinlich daß mit dem Sekretionsvorgang in der Nierenzelle besondere Kolloide mit in den Harn übergeben und daß diese Kolloide unter Umständen mit den Eiweißspuren im Harn sich ausflocken können. Das Zustandekommen der normalen Nubecula konnte auf diese Weise erklärt werden. Es ist wahrscheinlich daß bei der Ausflockung der Sekretionskolloide durch irgendwelche Zustandsänderungen die Löslichkeit der Harnsaure und auch ihrer Salze beeinflußt wird so daß es im wesentlichen von dem Zustand der Sekretionskolloide abhängt ob ein Sediment von freier Harnsaure auftritt. Jedenfalls ist für das Ausfallen der freien Harnsaure im Urin nicht in erster Linie ihre Konzentration maßgebend sondern der Zustand der sie begleitenden Harnkolloide. Man sieht hier ähnliche Verhältnisse wie bei der Phosphaturie bei der ebenfalls gleichzeitig mit dem alkalischen Urin ein Kolloid ausgeschieden wird. Das Kolloid des sauren Harns und das des alkalischen Harns sind hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften nicht identisch da das Kolloid des alkalischen Harns sowohl durch Säuren zerstört als auch durch Aufkochen gelatinisiert wird während das Kolloid des sauren Harns ein reversibles Kolloid ist das durch Aufkochen wieder in den kolloidalen Zustand versetzt werden kann. Es wäre nicht sinngemäß wollte man für das Ausfallen des Sediments sowohl bei sauren wie bei alkalischen Harnen nur das

Harnsaure ist die abnorme Reaktion Vorbedingung das Ausflocken des Kolloids aber die mittelbare Ursache. Es kann demnach auch ein abnorm saurer Harn entleert werden ohne daß Harnsaure auskristallisiert andererseits kann aber ein Sediment von freier Harnsaure und harnsaurem Natrium entstehen ohne daß die Reaktion besonders sauer ist wenn das begleitende Kolloid geflockt ist. Es ist daher einleuchtend daß nicht jedes Sediment das freie Harnsaure enthält als Symptom einer echten Urncurie gelten kann. Als echte Urncurie soll man in Analogie mit der echten Phosphaturie nur diejenigen Zustände bezeichnen bei denen in Anfällen abnorm saurer Harn entleert wird. O. Neubauer hat zum Nachweis der abnormen Sauerung des Harns als Indicator die Lakmoidtinktur angegeben. Präziser wird die Sauerung durch H^+ Konzentrationsbestimmung ermittelt; am einfachsten mit der Indicatorenmethode nach Michaelis und dem Walpoleschen Komparator.

In der Literatur finden sich Angaben daß der Ausfall eines Uratsedimentes in weitem Maße von Purinstoffwechsel abhängig sei. Bereits Sydenham² wies auf das häufige gemeinsame Vorkommen von Gicht und Harnsauresteinen hin. Nach unseren Ausführungen über die Ätiologie der Gicht ist es ersichtlich

Sediment und Steinbildungen

daß die beiden Vorgänge, Gicht und Uratsteinbildung nichts miteinander zu tun haben. Die Gicht kommt zustande durch eine Störung der Harnsaurenscheidung, das Ausfallen von Harnsaure in den ableitenden Harnwegen tritt ein, nachdem die Harnsaure bereits sezerniert ist bei starker Säuerung des Harns, wenn gleichzeitig die Harnkolloide ausflocken. Es kann aber kein Zufall sein, daß Gicht und Uratsteine sehr häufig gemeinsam vorkommen. Lecorch²² zählt bei 150 Gichtkranken 48 Steinkoliken. Ich verfuhr an meinem Krankenmaterial bei 150 Gichtkranken 48 Steinkoliken. Jedoch habe ich wiederholt Gichtkranke mit Urinsteinen gesehen. Wenn wir nach einem verbindenden Glied, der in der Statistik gesehen. Wenn wir nach einem verbindenden Glied, der in der Statistik gesehen. Wenn wir nach einem verbindenden Glied, der in der Statistik gesehen.

Stenkoliken gesehen. Wenn wir nach einem verbindenden Glied, der in der Statistik gesehen. Wenn wir nach einem verbindenden Glied, der in der Statistik gesehen. Wenn wir nach einem verbindenden Glied, der in der Statistik gesehen.

Klinische
Symptome

Salze geben soll. Inwieweit diese Beobachtung richtig ist, bedarf der Nachprüfung. In diesem Sinn ist bei der *Uricurie*, im Gegensatz zur *Gicht*, die Gabe von alkalischen Wassern angezeigt. *Fachinger* enthält 4,8 g Natrium bicarbonicum im Liter, *Vichy-Celestin* 7,3 g Natrium bicarbonicum. Von anderen alkalischen Wassern ist *Gießhühler* und *Bihner* zu nennen. Außer diesen Wassern kann man kleine Gaben von kohlensaurem Natron oder von citronensauren Salzen (*Sandowsche Salze*) anwenden. *Uricidin* ist, wie wir bereits besprochen haben, kein Mittel für die *Gicht*, aber ein sehr gutes Mittel, um bei der *Uricurie* die Sauerung des Harns zu mindern. Alle diese Mittel haben in erster Linie, wie die vegetarische Kost, nicht den Zweck, die Harnsäure in Lösung zu bringen, sondern die abnorm saure Reaktion des Urins nach der alkalischen Seite zu drängen. Allen Patienten, die zur *Uricurie* neigen oder die bereits *Uratsteine* haben, ist stets eine reichliche Durchspülung des Körpers mit Wasser oder den oben genannten Mineralwassern anzurufen. *C. v. Noorden*²⁵, der gegen die *Uricurie* die Gabe von kohlensaurem Kalk empfohlen hat, weist mit Recht darauf hin, daß man sich hüten muß, den Harn zu alkalisch zu machen, da sonst an Stelle der *Uricurie* das Gegenteil, die *Phosphaturie*, eintritt und unter Umständen ebenfalls zur Konkrementbildung Veranlassung gibt.

Es bedarf wohl keines besonderen Hinweises, daß eine *Atophan*-Verordnung bei einer *Uricurie* widersinnig wäre, da das *Atophan* die Harnsäureausscheidung erhöht und bei einer vorhandenen Neigung zum Ausfallen von freier Harnsäure diesen Zustand nur verstärken würde.

e Oxalurie

Unter der Bezeichnung *Oxalurie* wurde nach den Beobachtungen von *Prout*²⁶, *Golding Bird*²⁷, *Cantani*²⁸ und anderen ein besonderes Krankheitsbild angenommen, das trotz der Fülle der Symptome keine Krankheitseinheit bildet. Wenn wir trotzdem der *Oxalurie* einen besonderen Abschnitt widmen, so geschieht dies nicht, um ein geschlossenes Krankheitsbild und seine Entstehungsweise zu skizzieren, sondern lediglich um die bei allen Menschen vorkommende Ausscheidung von oxalsaurem Kalk in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung zu erklären. Es ist verwunderlich, daß eine Substanz, wie die *Oxalsäure*, welche im Reagensglas durch oxydierende Agenzien leicht verbrannt wird, im intermediären Stoffwechsel nicht verbrannt werden kann. Darin stimmen wohl alle neueren Untersuchungen überein (*Pohl*²⁹, *Faust*³⁰), daß *Oxalsäure* durch die normalen Fermente des intermediären Stoffwechsels nicht angreifbar ist.

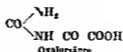
Der menschliche Harn enthält normalerweise bei gewöhnlicher Ernährung als Tagesmenge zwischen 15 und 20 mg *Oxalsäure* oder *Oxalate*. Die charakteristischen, stark lichtbrechenden Krystalle (*Briefkuvertform*) von oxalsaurem Kalk,



lassen sofort die Gegenwart von *Oxalaten* im Mikroskop erkennen. Es können aber beträchtliche Mengen *Oxalate* in Lösung sein, ohne daß ein charakteristisches Sediment entsteht. Wir unterscheiden hinsichtlich der Herkunft der *Oxalate* eine exogen zugeführte und eine endogen entstehende *Oxalsäure*. Der exogene Anteil überwiegt bei weitem den endogenen Anteil. Im wesentlichen

late sind zwei Momente von Bedeutung. Die *Resorption* ist um so günstiger, je weniger Calciumsalze die Nahrung enthält, da sonst im Magen-Darm-Kanal *Ca-Oxalat* bereits entsteht und nur zum kleinsten Teil resorbiert und zum größten Teil durch Bakterieneinwirkung im Darm zu Kohlensäure und Wasser ver-

ist nicht richtig. Vermehrtes Ausfallen von Oxalaten darf nicht als vermehrte Oxalsäureausscheidung gedeutet werden. Zu erwähnen ist noch daß Schunk⁴² im Harn eine Verbindung der Oxalsäure mit Harnstoff, die Oxalursäure gefunden



hat, die der Menge nach praktisch ohne Bedeutung ist. Es ist zweifelhaft, ob diese Substanz überhaupt ein intermediäres Produkt ist, oder ob sie sich erst bei der Darstellung der Oxalsäure aus dem Harn bildet.

Die Sedimentbildung von Ca Oxalat in Form von Oktaedern (Briefkuvertformen) kann im sauren alkalischen und neutralen Harn erfolgen. Jeder Harn ist in bezug auf seinen Oxalatgehalt übersättigt. Umber⁴⁴ beobachtete einen Harn, der 68mal soviel Oxalate enthielt als der wäßrigen Löslichkeit entspricht. Außer dem Sediment sind immer noch beträchtliche Mengen von Oxalat in Lösung. Klemperer und Tritschler³¹ glauben den Magnesiumgehalt des Harns für die abnorme Löslichkeit der Oxalate heranziehen zu können. Lichtwitz⁴⁵ widerspricht diesen Angaben, indem er auf Beobachtungen hinweist (Umber⁴¹) aus denen hervorgeht, daß so große Mengen von Oxalaten in Lösung gehalten werden können, daß die Erklärung von Klemperer und Tritschler³¹ nicht ausreicht. Magnesiumsalze können wohl in gewissen Grenzen die Oxalurie unterdrücken (Absättigung der Magensalzsäure), sie können aber die Löslichkeit im Harn nicht vermehren. Nach Lichtwitz⁴⁵ ist für das Ausfallen des Sedimentes von oxalsäurem Calcium in gleicher Weise wie für das Ausfallen des Phosphatsedimentes und der freien Harnsäure der kolloidale Zustand des Harns maßgebend.

Wie eingangs bemerkt, ist die Oxalurie als klinisches Bild keine einheitliche Erkrankung. Oxalatkristalle können bei Gesunden und bei Kranken mit den verschiedensten Störungen sich finden. Oxalatsediment wird nur dann pathognomonisch, wenn gleichzeitig mit einem starken Oxalatsediment die Symptome einer Urolithiasis vorhanden sind. Nur in solchen Fällen ist eine Therapie angezeigt, welche darauf ausgeht, die exogene Zufuhr an Oxalatvorstufen nach Möglichkeit zu beschränken. Aus folgender Tabelle, die den Gehalt der verschiedenen Gemüse an Oxalsäure enthält, kann man auch eine geeignete Kost zusammenstellen.

Die Werte der folgenden Tabelle sind der von Minkowski mitgeteilten Zusammenstellung von Esbach entnommen.

I Verboten

Nahrungsmittel, die reich an Oxalsäure sind und in größeren Mengen genossen werden

1000 g enthalten Oxalsäure in g		1000 g enthalten Oxalsäure in g	
Sauerampfer	36	Rosenkohl	0 0°
Spinat	3 9	Fench getrocknet	10
Rhabarber	24	Stachelbeeren	0 13
Rote Rüben	04	Pflaumen	0 1°
Kartoffeln	04	Erdbeeren	0 06
Bohnen	03	Kakao	45
Grüne Bohnen	0°	Schwarzer Tee	37
Endivien	01	Schokolade	09
Tomaten	005	Lein	unbekannt enthält Oxalsäurebitter
Sellerie	00°		

II In mäßiger Menge erlaubt

Nahrungsmittel, die Oxalsäure in geringer Menge enthalten

	1000 g enthalten Oxalsäure in g
Brot	0,047
Mehle	0—0,17
Kresse	Spuren
Äpfel	Spuren
Thymus	0,011—0,023
Leber	0,006—0,011
Milz	0,018
Lunge	0,011
Muskeln	Spuren
Kaffee	0,1

III Erlaubt

Nahrungsmittel deren Oxalsäuregehalt zweifelhaft ist oder die frei von präformierter Oxalsäure und Oxalsäurebildnern sind

a) Oxalsäuregehalt zweifelhaft

Linzen Erbsen Reis Weißkohl Blumenkohl grüne Erbsen, weiße Rüben, Spargel, Gurken Pilze Zwiebeln Lauch Lattich Bohnen, Aprikosen, Pflaumen, Weintrauben Melonen

b) Frei von Oxalsäure und Oxalsäurebildnern

Fette, Kohlenhydrate Milch Käse, Eier

Sind abnorme Bakterien im Darms, die eine Oxalsäuregärung aus kohlenhydrathaltigen Nahrungsmitteln verursachen, so muß man Kohlenhydrate vermeiden und die Bakterienflora im Darm mit entsprechenden Bakterienpräparaten umzustimmen suchen. Besonders geeignet erscheint nach v. Noorden¹¹⁾ die Darreichung von Calciumcarbonat (*Calcarea carbonica*) in Mengen von 3×1 g nach den Hauptmahlzeiten um die Ausscheidung von Calciumoxalat zu unterdrücken.

schritten der bakteriellen Zersetzung anheimfällt. Die Darreichung des Calciumcarbonats ist aus diesen Gründen der Verordnung anderer alkalischer Salze oder

vielen Urinen von Harnsteinkranken finden wir zwar ein kristallisiertes Sediment, das uns auf den Steinbildner hinweist, trotzdem dürfte der Mechanismus der Steinbildung und der Mechanismus des Ausfallens eines kristallisierten Sedimentes verschiedene Ursachen haben.

Die Anschauungen über die Steinbildung haben sich im Laufe der Jahrhunderte mit unseren Kenntnissen der anorganischen und organischen Chemie geändert. Die Tatsache, daß in der Natur Steinbildungen vorkommen die mit ihrer radiären Schichtung außerordentliche Ähnlichkeit mit den Harnsteinen

haben (Achat, Brunnensteine), hat schon frühzeitig die Vermutung aufkommen lassen, daß die radiäre Schichtung der anorganischen Materie durch eine organische Grundsubstanz hervorgerufen sei. Bereits Hippokrates sah in dem Schleim der Niere und der Harnwege das organische Gerüst des Steins. Die Wichtigkeit der Grundsubstanz für die Entstehung des Steines ist von den verschiedenen Untersuchern Jahrhunderte hindurch aufrechterhalten worden. Meckel von Hemsbach⁴⁷ (1846) nahm diese überkommenen Vorstellungen auf, indem er annahm, daß die Harnsteinbildung von einem katarrhalsch stagnierenden, sauren Schleim abhängt, der sich mit dem jeweils vorhandenen Steinmaterial inkrustiert. Wilhelm Ebstein⁴⁸ sah nicht nur in den Harn

mit haben wir bereits bei der Besprechung der Urincurie erwähnt. Zweifellos hat die Auffassung Ebsteins, daß eine Gerüstsubstanz für jeden Stein Voraussetzung ist, in den meisten Fällen Gultigkeit, wenngleich Aschoff und seine Schule zu zeigen versucht haben, daß auch eine Steinbildung ohne Gerüstsubstanz möglich ist. Allerdings ist die Ansicht Ebsteins, daß der Steinbildung das Ausfallen einer spezifischen Gerüstsubstanz, die im normalen Harn nicht vorhanden sei, vorausgehen müsse, nicht richtig. Nachdem heute das Wesen der Krystallisation, und zwar der Krystallisation aus unreinen Lösungen einheitlich dadurch erklärt wird, daß das Auftreten von Krystallen durch Entstehung neuer Oberflächen, an denen eine Adsorption vor sich geht, zustande kommt, ist es nur ein Streit um morphologische Begriffe, der von der Freiburger Schule geführt wird. Liegt ein Gemisch mehrerer adsorbierbarer Stoffe vor, so wird derjenige an der Oberfläche sich anreichern, der die Oberflächenspannung am stärksten herabsetzt. Jede Steinbildung hat ihre Entstehung solchen adsorbierenden Oberflächen zu verdanken. Ob diese Oberfläche nun durch ein morphologisch sichtbares Gebilde oder durch ultramikroskopische Kolloidteilchen dargestellt wird, ist für die Tatsache der Steinbildung gleichgültig. Im normalen Harn sind eine ganze Reihe von Kolloidteilchen vorhanden, so daß die verschiedensten an ihrer Oberfläche suchungen vorfindet man in feinstverteilterm Zustande vorhanden sind und daß unter normalen Verhältnissen bereits eine Kolloidfällung eintreten kann. Die Nubeculabildung ist, wie bereits erwähnt, ein Beispiel dafür, daß

Substanzen auskrystallisieren und mit dem Harnstrom ausgeschieden werden. Es kann aber auch der Fall eintreten, daß die durch das Ausflocken des Kolloids hervorgerufene Veränderung der Oberflächenspannung des Harns, ein Haften bleiben des ausgeflockten Kolloids an der Wand der ableitenden Harnwege zur Folge hat. In diese als Kern wirkende Kolloidfällung diffundiert der vorbeigleitende Harnstrom hinein und führt je nach dem Zustande des Harns zum Auskrystallisieren einer in übersättigter Lösung vorhandene Substanz, wobei noch die jeweilige Reaktion für die Art der auskrystallisierenden Substanz entscheidend ist. Gleichzeitig gibt diese nunmehr zum Steinkern gewordene Kolloid

Flöckung Veranlassung daß neues kommt und wiederum Harn in d diffundiert und Krystalle absetzt allmählich ein Gebilde entsteht d Kolloidabsetzung anzeigt und in sen dem krystallisierenden Steinbildner eine konzentrische Schichtung haben und nicht durch steinbildendes Material gehartet werden. Derartige Eiweißsteine hat Morawitz⁴⁹ beschrieben. Phannhauser und Krauß⁵⁰ konnten solche konzentrisch geschichtete Eiweißkoagula bei einem Kranken mit Bence Jones'scher Albuminurie beobachten.

Lichtwitz⁵¹ weist darauf hin daß durch die Ausflockung normaler Harnkolloide

Harn an
der Wand

flüssigkeit an der umgebenden Ureterenwand konnte allein schon das Haften bleiben von Krystallen an der Wand erklären und dadurch zur Steinbildung führen. Nach Beneke⁵¹ und Uitzmann⁵¹ sollen die meisten Harnsäuresteine durch Haftenbleiben eines Harnsäurekrystalls an der Ureterenwand entstehen. Aschoff und Kleinschmidt bezeichnen diese beiden Entstehungsmechanismen von Harnsteinen als primäre Steinbildung. Als sekundäre Steinbildung sehen diese Autoren einen Vorgang an bei dem harnfremde Stoffe eine Oberfläche erzeugen an der die Versteinerung vor sich geht. Hierher gehören Fibringerinnsel, Blutkoagula, abgestoßene entzündliche Schlimmbautpartikel, Bakterienbaufen und Fremdkörper. Auch entzündliche oder nekrotische Veränderung der Auskleidung der Harnwege bildet eine neue und in gewissem Sinne als fremd zu bezeichnende Oberfläche zur sekundären Steinbildung. In interessanten Versuchen erzeugt Schade⁵² mit Salzsuspensionen in Blutplasma Lösung Steine wobei Fibrin ausfällt und steinbildendes Material fixiert wird. Schade sieht das Zustandekommen des konzentrischen Wachsens der Steine auf diese Weise vor sich gehen. Bei dieser Art der sekundären Steinbildung der das Ausflocken vorausgehen muß ist weder das Krystallloid noch das Kolloid formbestimmend. Beide werden gleichzeitig nach dem gleichen Gesetze durch Oberflächenwirkung festgehalten. Wo auch immer in Körperflüssigkeiten oder in Organen eine Steinbildung oder eine pathologische Verkalkung vor sich geht muß vorher eine Kolloidfällung oder eine Änderung der normalen physikalisch-chemischen Beschaffenheit des Substrates vorausgegangen sein. Lichtwitz⁵² weist darauf hin daß Verkasung hyaline

g bei der Verfettung ihrem Wesen nach

In diesen Substraten ist der schützende
übersättigten Lösungen haben verloren

gegangen und es entstehen Lösungsbedingungen die den Löslichkeitsverhältnissen in Wasser sehr ähnlich werden. Eine übersättigte Lösung wird an dem

von neuem Sediment absetzen. Wenn wir nochmals die von Aschoff und seiner Schule herausgearbeiteten Unterschiede zwischen primärer und sekundärer Steinbildung näher präzisieren wollen so ist unter primärer Steinbildung eine Steinbildung zu verstehen die das Entstehen eines Steines im klaren Harn zum Ausdruck bringt. Hierher gehören die Harnsteine welche gleichzeitig mit einer Uräurie, Phosphaturie und Oxalurie entstehen. Die sekundäre Steinbildung hat eine harnfremde Oberfläche zur Voraussetzung. Unter den Begriff der harn

fremden Oberflächen fällt auch die entzündlich veränderte Ureterenwand. Der Unterschied zwischen beiden Steinbildungen scheint uns kein prinzipieller,

hervorgehoben wird

ich, daß Harnsteine nicht immer

Je nach der Acidität des Harns
at, einmal Phosphat und auch

Oxalat zum Auskristallisieren kommen. Die strenge Unterscheidung von Aschoff und Kleinschmidt, daß Steine, die der Entzündung der ableitenden Harnwege ihre Entstehung verdanken, harnsaures Ammoniak, phosphorsaures Ammoniakmagnesia sowie Kalksalze enthalten, während die nicht entzündlichen Steine im wesentlichen von einem Steinbildner, dessen Entstehung auf einen abnormen Zustand des Harns zurückzuführen ist, aufgebaut werden, ist wohl in sehr vielen Fällen aber durchaus nicht in allen Fällen richtig.

Die Beziehungen, welche die im vorigen Abschnitt abgehandelten kristallisierten Sedimente zur Steinbildung haben, sind nach diesen Ausführungen sehr lockere. Die geschichteten Steine haben gar keine Beziehungen zu den Zuständen, bei denen kristallisierte Sedimente ausgeschieden werden. Sie können in den verschiedenen Schichten je nach der Konzentration und Reaktion des Harns verschiedene Steinbildner aufweisen. Lediglich bei den primären Harnsteinen ist aus den ätiologischen Zusammenhängen mit den kristallisierten Harnsedimenten ein charakteristisches Sediment zu erwarten.

Kristallisierte Sedimente können nur dann zum Steinbildner werden, wenn Kristalle in den ableitenden Harnwegen haften bleiben. Die so entstehenden Steine zeigen keine Struktur, sie sind zusammengeklumpte Kristallaggregate.

Harnsäure
infarkt der Neu-
geborenen

Zu den Konkrementbildungen in den ableitenden Harnwegen ist auch der Harnsäureinfarkt des Neugeborenen zu rechnen. Hierbei handelt es sich um Einlagerungen gefärbter Ammoniumuratkristalle (es dürfte auch wohl reichlich Harnsäure unter diesen Kristallen sein) in die Sammelrohren und Ductus papillares. Mit großer Wahrscheinlichkeit ist diese Abscheidung von Harnsäure und Uratkristallen in den Sammelrohren, die in den ableitenden Harnwegen zu finden sind, beim Neugeborenen

des erstmals sezernierten Urins zurückzuführen. Diese eiweißartige Substanz enthält, die mit den Harnkolloiden flocculieren und so zur Konkrementbildung führen, sei es, daß der Urin abnorm lange in der Niere stagniert und so eine Sedimentbildung schon innerhalb der Harnwege statthat, so muß man den Harnsäureinfarkt des Neugeborenen nicht unter die Störungen des Purinstoffwechsels rechnen, sondern ihn den Steinbildungen zuzählen. Spricht doch schon die gelbe Farbe der Urate und der Harnsäure in diesen Ablagerungen dafür, daß sie aus Harnflüssigkeit ausgefallen sind. Trotzdem findet man in der Literatur (Aschoff⁵⁴) den Harnsäureinfarkt des Neugeborenen in einer Rubrik mit den gichtischen Ablagerungen von Natriumurat in der Niere Gichtkranker abgehandelt. Das Natriumurat in der Niere Gichtkranker kristallisiert aus dem Blute an nekrotischem Nierenparenchym aus und ist irgendeinem anderen Tophus im Organismus dem Entstehungsmechanismus nach gleichzusetzen. Der Harnsäureinfarkt fällt aus dem bereits sezernierten Harn in den Sammelrohren aus. Die freie Harnsäure und alle Urate, die aus dem Harn ausfallen, reißten gelben Farbstoff mit Urate, die aus der Blutflüssigkeit auskristallisieren, sind im Gegensatz hierzu immer kreidig weiß. Schon dieser Unterschied in der Farbe mußte den Beobachtern aufgefallen sein und auf den

prinzipiellen Unterschied zwischen Harnsäureinfarkt des Neugeborenen und

gesammelt und ein neuer beschrieben Xanthin kommt im Urin nur in mäßiger Menge vor Die beobachteten Xanthinsteine waren immer mit Harnsäure Xanthinsteine gemischt

Sogenannte Indigosteine sind in der Regel Urat und Phosphatsteine die Indigosteine Indican in geringen Spuren enthalten das auch an der Oberfläche zu Indigo oxydiert hat

Cholesterin und Cholesterin Fett Steine können bei Eiterungen und bei Einführung von Fremdkörpern und nachfolgender Eiterung in den ableitenden Harnwegen in sehr seltenen Fällen beobachtet werden (Kropp³⁶ Horba czewski³⁷)

Es kann in seltenen Fällen auch Cholesterin Fett Steine aus kohlensäurehaltigen

Beim Menschen sind sie sehr selten und kommen wohl nur bei ausgesprochenen Vegetariern vor Bemerkenswert ist daß die Calciumcarbonatsteine außerordentlich konsistent und hart sind

Die Art der Steinkolik ist vollständig unabhängig von der Natur des Steines welcher sie hervorruft Die Kolik ist lediglich die Folge einer Fremdkörperreizung der ableitenden Harnwege die sie oft begleitende Fiebererscheinung die Folge einer Harnatamung oder einer Sekundärinfektion der Harnwege Ein typischer Anfall tritt plötzlich mit wehenartig sich steigenden Schmerzen auf Der Schmerz kann bei Nierenbeckensteinen direkt in der Nierengegend lokalisiert bleiben bei Ureterensteinen strahlt er zur Blase hin bis in das Glied und den gleichseitigen Hoden aus Bei der Frau wird der ausstrahlende Schmerz bis in die Schamlippen hinein empfunden sehr oft hören wir von starken Schmerzen am Oberschenkel Diese Oberschenkelschmerzen entstehen durch den Nervus genito femoralis der hinter dem Ureter nach abwärts zieht und auch in den Nervus lumbosacralis und den Nervus spermaticus externus teilt Manchmal sind Oberschenkelschmerzen das Prodromalsymptom eines Steinanfalles Eine Nierensteinkolik kann mit schweren peritonealen Reizerscheinungen einhergehen Schon viele Laparotomien mit der Diagnose Peritonitis wurden ausgeführt wo nur eine Pyelitis oder eine Steinkolik die Ursache der peritonealen Reizerscheinung war So einfach ein typischer Anfall zu diagnostizieren ist so schwierig kann manchmal die Differentialdiagnose bei atypischen Anfällen sein Besonders bei Schmerzen auf der rechten Seite kann es unter Umständen sehr schwerfallen

unbeeinflusst Aber auch dieses Hilfsmittel versagt manchmal Man muß unbedingt in zweifelhaften Fällen die Pontgendignose zu Hilfe nehmen Die stärksten Schmerzen treten auf wenn der Stein vom Nierenbecken in den Ureter eintritt Eine zweite Stelle die dem passierenden Stein Schwierigkeiten macht ist die Stelle an der er in den Harnleiter eintritt

gleitende Stein oftmals steckenbleibt ist das wichtigste Merkmal bei der Diagnose

flüssigkeit beim Menschen auf Lackm ist schwach alkalisch. Es wurden auch saure Gallen schon beobachtet. Die Reaktion der Gallen bei verschiedenen Tieren schwankt zwischen pH 4,47–5,33 (Okada²⁸). Die Farbe der Gallen

geben Zahlen an, die zwischen 500 und 1000 ccm pro 24 Stunden schwanken. Die abgemessenen Gallen beim Menschen sind zudem nicht als normale Gallen zu bezeichnen, so daß diese Zahlen nicht einwandfrei sind. Aus Tierversuchen hat man geschlossen, daß 3–30 g Galle pro Kilogramm Tier und 24 Stunden im Durchschnitt im Bereich der Grenzen von 100–200 ccm ausgeschieden werden. Das Maximum der Gallenabsonderung tritt bei Eiweißnahrung (s. a. a. S. 67) ein (Loeb²⁹).

Über die quantitative Zusammensetzung der Galle besitzen wir keine modernen Analysen. Diese Angaben sind

(Nach Freireichs)

	(I)	(II)
Wasser	860,0	859,2
Feste Stoffe	140,0	140,8
Gallensaure Alkalien	2,0	91,4
Schleim und Farbstoff	25,6	29,8
Cholesterin	1,6	0,6
Fett	3,0	9,0
Anorganische Stoffe	6,5	7,7

(Nach Hammarsten)

Feste Stoffe	95,000	35,060	25,400
Wasser	974,800	964,740	974,000
Schleim und Farbstoff	5,200	4,290	5,150
Gallensaure Alkalien	9,310	18,240	940
Taurocholat	3,034	20,9	1,190
Glykocholat	6,276	16,161	6,860
Fettsäuren aus Seifen	1,230	1,360	1,010
Cholesterin	0,630	1,600	1,500
Lecithin	0,000	0,500	0,650
Fett	0,000	0,906	0,610
Lösliche Salze	80,0	6,760	7,200
Unlösliche Salze	0,050	0,490	0,010

Die Gallenflüssigkeit ist eine kolloidale wässrige Lösung, die reichlich Schleimsubstanzen enthält. Die spezifischen Bestandteile der Galle sind die Gallensäuren und die Gallenfarbstoffe. In der menschlichen Galle sind die Gallensäuren im wesentlichen als glykochol und taurocholsaure Alkalien vorhanden. Die Desoxycholsaure kommt gepaart mit Fettsäuren als Glykocholein saure in der menschlichen Galle vor (Hammarsten³¹). Nach den Untersuchungen von Wieland³² und seinen Mitarbeitern ist die Menge der Desoxycholsaure sehr beträchtlich. So kann ein Drittel und noch mehr der ausgeschiedenen Cholsaure betragen. Außer der Desoxycholsaure fand Wieland³³ noch in der

menschlichen Galle eine Gallensaure die früher nur in der Gansegalle gefunden wurde die sog *Chenodesoxycholsäure* welche er *Anthropodesoxycholsäure* nennt (Wieland und Revere⁷²). Aus diesem Grunde scheinen die oben angegebenen Analysen über den Gehalt der Galle an Gallensäuren nicht mehr zu treffend. Über den molekularen Aufbau der Gallensäuren und ihre Bedeutung für den Sterinstoffwechsel s S 510. In der Gallenflüssigkeit findet sich nur Cholesterin Cholesterinester fehlen (s S 503). An anderen Lipoiden sind Phosphatide besonders *Leithin* vorhanden. Geringe Mengen von Neutralfett und von Seifen sowie geringe Mengen von Harnsäure Harnstoff und Atherschwefelsäuren sind in der Galle nachgewiesen. Auch einige Mineralbestandteile Chloride Ca Mg und Eisenphosphate sowie Spuren von Kupfer kommen in der Gallenflüssigkeit vor. Die Galle ist ein außerordentlich stabiles kolloidales System dessen besondere Eigentümlichkeiten hinsichtlich der lösenden Eigenschaften in dem gleichzeitigen Vorhandensein von Gallensäuren und Fettsäuren gelegen sein dürfte. Es ist von vornherein verständlich daß bei einem solchen Gemisch kolloidaler Stoffe die kolloidale Lösung nicht etwa dadurch aufgehoben wird daß einer der in Lösung befindlichen Stoffe in vermehrter Menge auftritt. Kommt es zum Aushydratisieren eines Stoffes in der Galle so werden wohl ebenso hier vielleicht noch in viel stärkerem Maße als im Harn die Veränderungen im kolloidalen Zustande der Flüssigkeit maßgebend sein. Aus einem solchen Medium kann sich schwerlich ein reines Krystallisat abscheiden. Es wird immer durch Spuren von Schleim und Farbstoffen verunreinigt sein. Halten wir uns zunächst an die Einteilung von Aschoff so unterscheidet Aschoff drei größere Gruppen von Steinen

1 Reine Cholesterinsteine meistens Solitärsteine die ohne Entzündung auftreten und nur sollen vorwiegend metabolisch auf

2 Cholesterin Pigmente welche auf infektiöser Grundlage zustande kommen

3 Erdige Pigmentsteine die im wesentlichen Bilirubin kalk und wenig Cholesterin enthalten. Sie sollen vorwiegend statischen Ursprunges sein und durch Gallenstauung verschiedener Art entstehen.

Entstehung der
Cholesterinsteine
Naunyn

Seitdem sich Altmeister Naunyn⁷⁴ mit der Gallensteinbildung befaßt und

Gallensteine eine entzündliche Veränderung der Gallenflüssigkeit oder der Gallenblasenwand. Bei entzündlichen Veränderungen der Gallenwege kommt es zur Abscheidung einer erweißreichen Galle die bei ihrer Eindickung in der Gallenblase zur Erweißflockung (Bilirubin kalk Erweiß Flocke) Veranlassung gibt und dadurch einen Steinkern entstehen lassen kann an dem sich Cholesterin abscheidet. Auch die bakterielle Infektion der Gallenblase ohne Entzündung

wir durch die Untersuchungen von Schmieden und Rohde und von Berg⁷⁶ und vor allen Dingen durch die Untersuchungen von Lutkens⁷⁷ und Westphal⁷⁸ wissen daß der Oddischen Muskel hmtangehal noch mehr Berechtigung Er

stehung des Solitarsteines aus und zeigten daß diese Steine überhaupt keinen sichtbaren Steinkern haben sondern von einem leichten faserigen Netz durchsetzt sind Aschoff will für den Entstehungsmechanismus dieser Steine eine Stoffwechselstörung annehmen Er glaubt daß die Solitarsteine bei einem übermäßigen Reichtum der Galle an Cholesterin zustande kommen Die Störungen des Cholesterinstoffwechsels die zu einer cholesterinreichen Galle führen und nach Aschoff in einer Hypercholesterinämie zu suchen die hinwiederum durch einen vermehrten Anfall von Cholesterin das sich aus Fettdepots und zerfallen den roten Blutkörperchen herleiten könne (Fettsucht Diabetes schwere Anämien Gravidität) zu suchen sei Leider widerspricht aber diese Anschauung den tat

Hypercholesterinämie Cholelithiasis festgestellt wurde spricht im Sinne einer Stoffwechselstörung Als Hauptstütze der Aschoffschen Lehre gilt die Gallensteinbildung der Frauen im Gefolge der Gravidität Hier spielen aber so viel andere Momente mit ich nenne nur Gallenstauung durch Krampf

1904 aber hier wie dort dürfte die Steinbildung in Folge übermäßigen Anflusses des steinbildenden Materials zu den Seltenheiten gehören und nicht die Regel sein Die These daß Gallensteine ohne Entzündung entstehen können hat Berechtigung wenn auch die Annahme daß eine Stoffwechselstörung dem nicht entzündlichen Gallenstein zugrunde liege in den meisten Fällen nicht aufrechterhalten werden kann Aschoff erkennt an daß in der Mehrzahl die Gallensteine durch entzündliche Veränderungen der Gallenwege im Sinne Xanthyns entstehen Die skandinavischen Forscher Boysen⁸⁰ und Rosing⁸⁰ wollen die Gallensteinbildung auf eine einheitliche Ursache zurückführen Sie glauben daß bereits in den intrahepatischen Gallengängen kleine Pigmentkonglomerate sich bilden und in bestimmten Umständen zu Steinen umformen können

Die Ansicht Rosing's jedwede Pigmentfällung zurückzuführen ist wenig geeignet werden daß ein Gallenstein aus einem Pigmentkern entstehen kann

menschlichen Galle eine Gallensaure, die früher nur in der Gansgalle gefunden wurde, die sog. Chenodesoxycholsäure, welche er Anthropodesoxycholsäure nennt (Wieland und Revere⁷²). Aus diesem Grunde scheinen die oben angegebenen Analysen über den Gehalt der Galle an Gallensäuren nicht mehr zu treffend. Über den molekularen Aufbau der Gallensäuren und ihre Bedeutung für den Sterinstoffwechsel s. S. 510. In der Gallenflüssigkeit findet sich nur Cholesterin, Cholesterinester fehlen (s. S. 503). An anderen Lipoiden sind Phosphatide, besonders Lecithin, vorhanden. Geringe Mengen von Neutralfett und von Seifen sowie geringe Mengen von Harnsäure, Harnstoff und Atherschwefelsäuren sind in der Galle nachgewiesen. Auch einige Mineralbestandteile, Chloride Ca, Mg und Eisenphosphate sowie Spuren von Kupfer kommen in der Gallenflüssigkeit vor. Die Galle ist ein außerordentlich stabiles kolloidales System, dessen besondere Eigentümlichkeiten hinsichtlich der losenden Eigenschaften in dem gleichzeitigen Vorhandensein von Gallensäuren und Fettsäuren gelegen sein dürfte. Es ist von vornherein verständlich, daß bei einem solchen Gemisch kolloidaler Stoffe die kolloidale Lösung nicht etwa dadurch aufgehoben wird, daß einer der in Lösung befindlichen Stoffe in vermehrter Menge auftritt. Kommt es zum Auskrystallisieren eines Stoffes in der Galle, so werden wohl ebenso hier vielleicht noch in viel stärkerem Maße als im Harn, die Veränderungen im kolloidalen Zustande der Flüssigkeit maßgebend sein. Aus einem solchen Medium kann sich schwerlich ein reines Krystallisat abscheiden. Es wird immer durch Spuren von Schleim und Farbstoffen verunreinigt sein. Halten wir uns zunächst an die Einteilung von Aschoff, so unterscheidet Aschoff drei größere Gruppen von Steinen:

1 Reine Cholesterinsteine, meistens Solitärsteine, die ohne Entzündung auftreten und nur ein ganz zartes Eiweißgerüst aufzeigen. Sie sollen vorwiegend metabolisch auf Grund einer Stoffwechselstörung entstehen.

2 Cholesterin-Pigment-Kalk-Steine mit dichtem Eiweißgerüst, welche auf infektiöser Grundlage zustande kommen.

3 Erdige Pigmentsteine, die im wesentlichen Bilirubin-Kalk und wenig Cholesterin enthalten. Sie sollen vorwiegend statischen Ursprunges sein und durch Gallenstauung verschiedener Art entstehen.

Entstehung der Gallensteine nach Naudyn.

Gallenblasenwand. Bei entzündlichen Veränderungen der Gallenwege kommt es zur Abscheidung einer eiweißreichen Galle, die bei ihrer Eindickung in der Gallenblase zur Eiweißflockung (Bilirubin-Kalk-Eiweiß-Flocke) Veranlassung gibt und dadurch einen Steinkern entstehen lassen kann, an dem sich Cholesterin abscheidet. Auch die bakterielle Infektion der Gallenblase, ohne Entzündung der Gallenwände, kann zur Niederschlagsbildung Veranlassung geben. Eine entzündliche Veränderung der Gallenwände ist nach Naudyn die Ursache der Gallensteine.

der Galle bei Behinderung des Abflusses nach dem Ductus cysticus. Nachdem wir durch die Untersuchungen von Schmiedeknecht und Rohde⁷⁶ und von John⁷⁷ und vor allen Dingen durch die Untersuchungen von Lutken⁷⁸ und

in der Gallenblase zu einer übermäßigen momentanen Eindickung der Galle führt die eine Zustandsänderung der Kolloide und damit die Steinbildung zur Folge hat. Sehen wir doch sehr häufig daß vegetativ labile Personen Gallensteinträger sind. Der Oddische Muskel wird vom Vagus innerviert Naunyn⁷⁴ wollte die Ursache der Gallensteinbildung auf einen einheitlichen Nenner bringen der Stauung und Entzündung heißt. Mit dieser Formulierung war seine Lehre der Stauung und Entzündung Aschoff und Baumeister die zeigen konnten daß die Entstehung der Gallensteine aus einer einheitlichen Ursache sowohl der Gestalt der Steine als auch dem Mechanismus der Steinbildung nach nicht in allen Teilen gerecht wird. Aschoff und seine Schüler gingen von der Entstehung des Solitarsteines aus und zeigten daß diese Steine überhaupt keinen sichtbaren Steinkern haben sondern von einem leichten feinfaserigen Netz durchsetzt sind. Aschoff will für den Entstehungsmechanismus dieser Steine eine Stoffwechselstörung annehmen. Er glaubt daß die Solitarsteine bei einem übermäßigen Reichtum der Galle an Cholesterin zustande kommen. Die Störungen des Cholesterinstoffwechsels die zu einer cholesterinreichen Galle führen sind nach Aschoff in einer Hypercholesterinämie zu suchen die wiederum durch einen vermehrten Anfall von Cholesterin das sich aus Fettdepots und zerfallen den roten Blutkörperchen herleiten konnte (Fettsucht Diabetes schwere Anämien Gravidität) zu suchen sei. Linder widerspricht aber diese Anschauung den tatsächlichen Befunden. Eine Hypercholesterinämie ist nur in den allerseltensten Fällen bei Gallensteinleiden gefunden worden. Die wenigsten Untersucher fanden eine Cholesterinanreicherung im Blute wobei noch nicht einmal berücksichtigt wurde ob das Cholesterin als Ester oder als freies Cholesterin sich ansammelt. Lediglich eine Beobachtung von Schwenkenbacher⁷⁵ bei der neben Xanthomatose Hypercholesterinämie Cholelithiasis festgestellt wurde spricht im Sinne einer Stoffwechselstörung. Als Hauptstütze der Aschoffschen Lehre gilt die Gallensteinbildung der Frauen im Gefolge der Gravidität. Hier spielen aber so viel andere Momente mit ich nenne nur Gallenstauung durch Krampf zustände des Oddischen Muskels Veränderungen des kolloidalen Zustandes der Galle daß wir vorerst nicht ohne weiteres aus einer Hypercholesterinämie auf die Ursache der Steinbildung schließen dürfen. Zweifelloß wird es krank geben bei denen ein übermäßiges Angebot von Cholesterin zur Steinbildung führt. Es sei auf die Analogie der Uratsteinebildung bei Leukämien hingewiesen bei der ebenfalls ein übermäßiges Angebot von Purinen den Harnsaurestein entstehen läßt, aber hier wie dort dürfte die Steinbildung infolge übermäßigen Anfalls des steinbildenden Materials zu den Seltenheiten gehören und nicht die Regel sein. Die These daß Gallensteine ohne Entzündung entstehen können hat Berechtigung wenn auch die Annahme daß eine Stoffwechselstörung dem nicht entzündlichen Gallenstein zugrunde liegt in den meisten Fällen nicht aufrechterhalten werden kann. Aschoff erkennt an daß in der Mehrzahl der Gallensteine durch entzündliche Veränderungen der Gallenwege im Sinne Naunyns entstehen. Die skandinavischen Forscher Boysen⁸⁰ und Rovsing⁸⁰ wollen die Gallensteinbildung auf eine einheitliche Gallengängen kleine Pigmentkonglomerate sich bilden die in der Gallenblase sich sekundär zu den einzelnen Steinarten umbilden. Rovsing lehnt in unfreundlicher und durchaus ungerechtfertigter Weise die alten Naunynschen Arbeiten ab und bestreitet jedwede entzündliche Entstehungsart der Steine. Die Ansicht Rovsings daß Gallensteinbildung auf intrahepatische Pigmentfällung zurückzuführen ist zweifelloß unrichtig. Jedoch soll keineswegs geleugnet werden daß ein Gallenstein sich auch um einen intrahepatisch entstandenen Pigmentkern bilden kann.

lassig ist. An meiner Klinik hat sich zur Auffüllung der Gallenblase am besten die intravenöse Einspritzung einer sehr verdünnten Tetrajodphenolphthaleinlösung bewährt. Seitdem wir diese Lösung in einer Verdünnung von 3,0—4,0/200 0 langsam einfließen lassen, haben wir nie mehr irgendwelche unangenehme Zufälligkeiten erlebt. Bei Einspritzung konzentrierterer Lösungen treten oft Übelkeit und Erbrechen, manchmal schockartige Erscheinungen auf. Die Anwendung von Jodatophan hat sich wegen der unangenehmen Nebenerscheinungen (Jodschnupfen, Conjunctivitis) und der nicht ungünstigen Eigenschaften auf das Leberparenchym (Ikterus) nicht bewährt. Eine perorale Darreichung all dieser Präparate ist wegen der Unsicherheit der Füllung nicht zu empfehlen. Die intravenöse Gabe sehr verdünnter Tetrajodphenolphthaleinlösungen ist die Methode der Wahl. Wird eine Gallenblase nach intravenöser Auffüllung röntgenologisch nicht sichtbar, so ist dies in den meisten Fällen als pathologisches Zeichen zu verwerfen. Bei Steinverschluß des Ductus cysticus und bei Schrumpfbblasen gelingt die Auffüllung nicht. Auch die Darstellung der Gallenwege vom Duodenum aus ist versucht worden. Jedoch hat diese Methode bisher zu keinem greifbaren Ergebnis geführt.

Therapie

Als Grundfrage für die Therapie der Gallensteine muß die Frage gelten, ob es möglich ist, die Cholesterinsteine oder Pigmentsteine in den abführenden Gallenwegen aufzulösen. Cholesterin ist in Öl löslich. Diese Tatsache hat schon seit alters her zu der Meinung geführt, daß man Gallensteine durch Öl in der Gallenblase auflösen könne. Auch heute ist die Ölkur in massiger Form ($\frac{1}{2}$ Liter täglich) von Kurpfuschern geübt, während die mildere Form der Ölkur (1 bis

in Lösung zu bringen, da das Öl niemals in die Galle ausgeschieden wird. Wenn trotzdem sehr viele Ärzte heute noch das Öl bei Gallensteinkranken anwenden, so geschieht dies aus der Erkenntnis, daß das Öl galletreibend wirkt. Man hofft durch den gesteigerten Gallezufluß zum Darm kleinere Steine herauszuschwemmen. Es muß aber betont werden, daß wir bis heute kein Mittel kennen, das bereits abgeschiedene Gallensteine in der Gallenblase zu lösen imstande ist. Wir sind

3 sog. Cholagoga wurden von alters her

Die Wirkung dieser Arzneien dürfte aber im wesentlichen eine abführende sein und erst sekundär einen Galleabfluß auslösen. Ätherische Öle, besonders Pfefferminzol in verschiedener Gestalt am besten in Gestalt von Pfefferminztee wirken galletreibend. Der Pfefferminztee ist das angenehmste galletreibende Mittel. Die „verdauungsbefördernde“ Wirkung des Pfefferminzschnapses ist in romanischen Ländern besonders gebräuchlich. Man hat früher die Galle selbst als Cholagogum geübt. Die durch Gallengaben selbst ausgeübte galletreibende Wirkung dürfte im wesentlichen durch die Gallensäuren hervorgerufen sein. Nach Untersuchungen von E. Neubauer³⁵ wirkt die Desoxycholsäure auf die Galleproduktion am kräftigsten. Die Präparate Agobilin, Felamin enthalten als wirksame Bestandteile Gallensäuren. Brugsch und Horst³⁶ wiesen auf die galletreibende Wirkung des Atophans hin. Es ist zu bemerken, daß alle sog. galletreibenden Mittel lediglich nach ihrer Einwirkung auf die Flüssigkeitsmenge der sezernierten Galle gewertet werden und gleichzeitige Bestimmungen der Gallenbestandteile infolge der experimentellen

diesem Grunde bleibt die galle
 hoch problematisch Eine Reihe
 Sinne einer vermehrten Galle
 eines vermehrten Galleabflusses
 (chologogisch) Einen vermehrten Abfluß der Galle bewirken alle Abfuhrmittel
 so auch das im Karlsbader und Mergentheimer Wasser vorhandene Magnesium

ein kleines Steinchen abgeht Es ist aber nicht möglich größere Steine und vor
 allen Dingen gehaupte Gallensteine durch Hypophysan aus der Gallenblase aus
 zutreiben

Die diätetische Beeinflussung der Gallenbildung kann sich nach unseren heutigen Kenntnissen lediglich auf die Darreichung einer cholesterinarmen ^{Dies ist bei Gallensteinen}
 Nahrung beschränken Nach unseren Untersuchungen wird Cholesterin nur
 ausgiebig resorbiert wenn gleichzeitig Fett gegeben wird Phytosterin soll
 nach den Angaben von Schönheimer²⁷ kaum resorbiert werden Das
 cholesterinreichste Nahrungsmittel ist das Fleisch und besonders die inneren

gar:
 Die
 Funf
 krar
 Gall
 das
 Gall
 fluß zu bekommen mit dem Wittepeptonreflex praktisch von dieser Eigenschaft
 des Fleisches Gebrauch Die gegebene Diät bei Gallenkrankung ist eine fett
 arme Kohlenhydrat Fleisch Gemüse Kost Das Fett ist zu vermeiden weil zu
 leicht bei größeren Fettmengen Verdauungsstörungen eintreten können die
 sekundär einen ungünstigen Einfluß auf den Gallenzufluß zum Darm hervor
 rufen konnten Dem Verbot von Fett scheint die therapeutische Gabe von
 Olivenöl zu widersprechen Das Olivenöl wird nicht als Nahrungsmittel gegeben
 und nur zum kleinen Teil verwertet es verläßt zum größten Teil ungespalten
 sehr rasch den Körper und soll reich seine Abfuhrwirkung den Gallenzufluß
 steigern

Die Brunnenkur in Karlsbad hat sich durch Jahrhunderte hindurch bewahrt
 Eine theoretische Begründung warum eine Karlsbader Kur besser ist als die
 einfache Gabe von künstlichem oder natürlichem Karlsbader Salz (1 Teelöffel

in Mergentheim ist besonders bei Kranken mit hartnäckiger Obstipation bei

Entzündliche Veränderungen in den Ausführungsgängen können ebenfalls die Steinbildung auslösen

Die Folge der Steinbildung ist die Pankreassteine, die in den Drüsenparenchymenten, unter den Drüsenbezirken, unter den Langerhansschen Inseln

Oser²⁷ berichtet, daß trotzdem in 31% der Kranken mit Pankreassteinen sich gleichzeitig ein Diabetes entwickelt. Je nach der Lage des Konkrementes kann es auch zur Abflußbehinderung aus den Gallengängen und zum schweren Ikterus kommen. Eine Fettgewebsnekrose des Pankreas tritt durchaus nicht immer bei Pankreassteinen auf und dürfte nur dann zu erwarten sein, wenn die Abflußbehinderung eine vollständige und plötzliche ist. Über Pankreasfettgewebsnekrose s. S. 666. Das klinische Bild der Kalkkonkalle bei Pankreassteinen ist dem der Gallensteine durchaus ähnlich. Manchmal können Schmerzen in der Mitte des Rückens und unter dem rechten und linken Rippenbogen einen differentialdiagnostischen Anhalt geben. Röntgenologisch sind Pankreassteine wegen ihres Kalkgehaltes darstellbar. Diese Eigenschaft dient am besten für die Differentialdiagnose.

Vedkamentos kann man auf die Pankreassteine nicht einwirken. Bei sicher gestellter Diagnose ist ein chirurgischer Eingriff in jedem Falle indiziert, da derartige Kranke vor der Gefahr einer Pankreasfettgewebsnekrose stehen. Die Chirurgen können nicht oft genug darauf hingewiesen werden, bei jedem Fall von Gallensteinen auch das Pankreas nach Steinen abzutasten.

Literaturverzeichnis.

1925 — Wohlgemuth, J. Die Leber als sekretorisches Organ. In Oppenheimer Handbuch der Biochemie, 2. Aufl., 4, S. 603. 1925.

Einzelarbeiten

(1) Sendtner Munch med Wschr 1898, Nr 40 — (2) Soetbeer Jb Kinderheilk 54, 1 (1901) — Soetbeer u Krieger Arch Kinderheilk 72, 553 (1902) — (3) Tobler Arch f exper Path 52, 116 (1904) — (4) Umher Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 1909 — (5) Lichtwitz, L Dtsch med Wschr 1910, H S Z 61, 117 (1909), 61, 144 (1910), 65, 102 (1911), 69, 915 (1913), 72, 113 (1915), 73, 113 (1916), 74, 113 (1917), 75, 113 (1918), 76, 113 (1919), 77, 113 (1920), 78, 113 (1921), 79, 113 (1922), 80, 113 (1923), 81, 113 (1924), 82, 113 (1925), 83, 113 (1926), 84, 113 (1927), 85, 113 (1928), 86, 113 (1929), 87, 113 (1930), 88, 113 (1931), 89, 113 (1932), 90, 113 (1933), 91, 113 (1934), 92, 113 (1935), 93, 113 (1936), 94, 113 (1937), 95, 113 (1938), 96, 113 (1939), 97, 113 (1940), 98, 113 (1941), 99, 113 (1942), 100, 113 (1943), 101, 113 (1944), 102, 113 (1945), 103, 113 (1946), 104, 113 (1947), 105, 113 (1948), 106, 113 (1949), 107, 113 (1950), 108, 113 (1951), 109, 113 (1952), 110, 113 (1953), 111, 113 (1954), 112, 113 (1955), 113, 113 (1956), 114, 113 (1957), 115, 113 (1958), 116, 113 (1959), 117, 113 (1960), 118, 113 (1961), 119, 113 (1962), 120, 113 (1963), 121, 113 (1964), 122, 113 (1965), 123, 113 (1966), 124, 113 (1967), 125, 113 (1968), 126, 113 (1969), 127, 113 (1970), 128, 113 (1971), 129, 113 (1972), 130, 113 (1973), 131, 113 (1974), 132, 113 (1975), 133, 113 (1976), 134, 113 (1977), 135, 113 (1978), 136, 113 (1979), 137, 113 (1980), 138, 113 (1981), 139, 113 (1982), 140, 113 (1983), 141, 113 (1984), 142, 113 (1985), 143, 113 (1986), 144, 113 (1987), 145, 113 (1988), 146, 113 (1989), 147, 113 (1990), 148, 113 (1991), 149, 113 (1992), 150, 113 (1993), 151, 113 (1994), 152, 113 (1995), 153, 113 (1996), 154, 113 (1997), 155, 113 (1998), 156, 113 (1999), 157, 113 (2000), 158, 113 (2001), 159, 113 (2002), 160, 113 (2003), 161, 113 (2004), 162, 113 (2005), 163, 113 (2006), 164, 113 (2007), 165, 113 (2008), 166, 113 (2009), 167, 113 (2010), 168, 113 (2011), 169, 113 (2012), 170, 113 (2013), 171, 113 (2014), 172, 113 (2015), 173, 113 (2016), 174, 113 (2017), 175, 113 (2018), 176, 113 (2019), 177, 113 (2020), 178, 113 (2021), 179, 113 (2022), 180, 113 (2023), 181, 113 (2024), 182, 113 (2025), 183, 113 (2026), 184, 113 (2027), 185, 113 (2028), 186, 113 (2029), 187, 113 (2030), 188, 113 (2031), 189, 113 (2032), 190, 113 (2033), 191, 113 (2034), 192, 113 (2035), 193, 113 (2036), 194, 113 (2037), 195, 113 (2038), 196, 113 (2039), 197, 113 (2040), 198, 113 (2041), 199, 113 (2042), 200, 113 (2043), 201, 113 (2044), 202, 113 (2045), 203, 113 (2046), 204, 113 (2047), 205, 113 (2048), 206, 113 (2049), 207, 113 (2050), 208, 113 (2051), 209, 113 (2052), 210, 113 (2053), 211, 113 (2054), 212, 113 (2055), 213, 113 (2056), 214, 113 (2057), 215, 113 (2058), 216, 113 (2059), 217, 113 (2060), 218, 113 (2061), 219, 113 (2062), 220, 113 (2063), 221, 113 (2064), 222, 113 (2065), 223, 113 (2066), 224, 113 (2067), 225, 113 (2068), 226, 113 (2069), 227, 113 (2070), 228, 113 (2071), 229, 113 (2072), 230, 113 (2073), 231, 113 (2074), 232, 113 (2075), 233, 113 (2076), 234, 113 (2077), 235, 113 (2078), 236, 113 (2079), 237, 113 (2080), 238, 113 (2081), 239, 113 (2082), 240, 113 (2083), 241, 113 (2084), 242, 113 (2085), 243, 113 (2086), 244, 113 (2087), 245, 113 (2088), 246, 113 (2089), 247, 113 (2090), 248, 113 (2091), 249, 113 (2092), 250, 113 (2093), 251, 113 (2094), 252, 113 (2095), 253, 113 (2096), 254, 113 (2097), 255, 113 (2098), 256, 113 (2099), 257, 113 (2100), 258, 113 (2101), 259, 113 (2102), 260, 113 (2103), 261, 113 (2104), 262, 113 (2105), 263, 113 (2106), 264, 113 (2107), 265, 113 (2108), 266, 113 (2109), 267, 113 (2110), 268, 113 (2111), 269, 113 (2112), 270, 113 (2113), 271, 113 (2114), 272, 113 (2115), 273, 113 (2116), 274, 113 (2117), 275, 113 (2118), 276, 113 (2119), 277, 113 (2120), 278, 113 (2121), 279, 113 (2122), 280, 113 (2123), 281, 113 (2124), 282, 113 (2125), 283, 113 (2126), 284, 113 (2127), 285, 113 (2128), 286, 113 (2129), 287, 113 (2130), 288, 113 (2131), 289, 113 (2132), 290, 113 (2133), 291, 113 (2134), 292, 113 (2135), 293, 113 (2136), 294, 113 (2137), 295, 113 (2138), 296, 113 (2139), 297, 113 (2140), 298, 113 (2141), 299, 113 (2142), 300, 113 (2143), 301, 113 (2144), 302, 113 (2145), 303, 113 (2146), 304, 113 (2147), 305, 113 (2148), 306, 113 (2149), 307, 113 (2150), 308, 113 (2151), 309, 113 (2152), 310, 113 (2153), 311, 113 (2154), 312, 113 (2155), 313, 113 (2156), 314, 113 (2157), 315, 113 (2158), 316, 113 (2159), 317, 113 (2160), 318, 113 (2161), 319, 113 (2162), 320, 113 (2163), 321, 113 (2164), 322, 113 (2165), 323, 113 (2166), 324, 113 (2167), 325, 113 (2168), 326, 113 (2169), 327, 113 (2170), 328, 113 (2171), 329, 113 (2172), 330, 113 (2173), 331, 113 (2174), 332, 113 (2175), 333, 113 (2176),

Dtsch Arch klin Med 73, 604 (1902) — (12) Ebstein, W., u N Nicolaier Virchows Arch 143, 337 (1896) — (13) Minkowski, O Arch f exper Path 41, 375 (1898) — (14) Die Phosphaturie In (15) Noorden, v, in Kra 1911 — (16) Umber, Fr (18) Schade, H Munch n Z klin Med 93 1 (1922) — Dresden Steinkopf 1923 ner, G Z rat Med 31, 162 (1868) — (21) Lichtwitz, L, in Kraus u Brugsch — (22) Zahrtst bei Umber Ernährung und Stoffwechselkrankheiten, S 514, 1925 und bei

Literaturverzeichnis

- (1924) — Versuch einer Übersicht und Ordnung der Gallensteine des Menschen. *Jena Fieber* 1924 — (75) Schmieden u Rhode. *Arch klin Chir* 118 14 (1921) — (76) Berg, J. Studien über die Funktion der Gallenwege unter normalen und gewissen abnormen Verhältnissen. *Acta chir scand (Stockh)* Suppl 2 (1922) — *Arch klin Chir* 126 (1923) — (77) Lutkens, abstr. bei Herzheimer s. unter zusammenfassende Darstellungen — (78) Westphal h. Habilitationsschrift Frankfurt Berlin Julius Springer 1922 — *Kongr inn Med* 1922, 46 Z *klin Med* 96 22 (1923) *klin Wschr* 1924 Nr 25 — (79) Schwenkenbacher u Panzel, A. Munch med Wschr 1926, 2199 — (80) Zivert bei Herzheimer Zusammenfassende Darstellungen — (81) Lichtwitz 1924, Nr 141 — Verdgskrkh 1927, 194 — (82) Rosenthal u Licht *klin Wschr* 1924, Nr 141 — (83) Fujimaki, J. *Jap med World VI* 1926 29 — Vgl T Saiki. *Dtsch med Wschr* 53 517 (1927) — Leersum, E C van J of biol Chem 76, 137 (1929) — (84) Graham u Cole J amer med Assoc 1924 82 2 — Grabam Cole u Copher Amer J Surg 9 9 (1924), Amer J Roentgenol 6 (1925) — (85) Neubauer E. *Biochem Z* 130 (1922), 146 (1924), *Arch f exper Path* 97 — (86) Brugsch u Horstern. *Z exper Path* 34 (1923), 43 (1924), *Med Klin* 1924 Nr 20 — (87) Schönbeimer, R. H. S. Z 190 1 (1929) — (88) Langerhans Virchows Arch 123 252 (1890) — (89) Dettmer. *Dissert., Göttingen* 1895 — (90) Flexner J of exper Med 2, 413 (1931) — (91) Wells J med Res 9, 70 (1903) — s. auch Wells Chemical Pathology Fat Necrosis S 431H — (92) Kestner Virchows Arch 216 305 (1923) — (93) Rosenthal Arch Verdgskrkh 20 619 (1914) — (94) Shattock Brit med J 1 1034 (1896) — (95) Baldoni Schmidts Jb 268, 210 (1900) — (96) Heß Mitt Grenzgeb Med u Chir 19 637 (1909) — (97) Oser Ex kungen des Pankreas Wien 1898

XIV. Vitamine und Avitaminosen.

Begriffs-
bestimmung

Die Erkenntnis, daß eine energetisch vollständig suffiziente Nahrung, eine

als
ffe
en
n
ch

sind, und deren reinen Krankheitsercheinungen verspricht die Natur dieser lebenswichtigen Stoffe ist bis heute noch unbekannt. Es ist fraglich, ob sie zu den Eiweißarten, Fettstoffen und deren Abbauprodukten oder zu den Mineralen zu rechnen sind. Auch die hormonartige, ja sogar die fermentähnliche Natur dieser Stoffe wurde diskutiert. Der Name Vitamine für diese Gruppe von lebenswichtigen Nahrungsbestandteilen stammt von Casimir Funk¹, der in einer in ihrer Erscheinungszeit aufsebenerrregenden Monographie die Bedeutung der Vitamine und ihren Chemismus zu veranschaulichen versuchte. Andere Bezeichnungen sind „accessory food factors“ (Hopkins), „food hormones“, akzessorische Nahrungsstoffe (Hofmeister), Nutramine (Abderhalden), Ergänzungsstoffe (Schaumann Boruttau), Extraktstoffe (Aron), Komplettine (Berg). Es ist mehr als zweifelhaft, ob die Gruppe der bisher bekannten Vitamine, es sind deren bis jetzt fünf, aus einer gleichen Kategorie von Stoffen besteht. Schon allein die Verschiedenheit der Löslichkeit deutet darauf hin, daß die Vitamine den verschiedensten chemischen Stoffklassen angehören dürften. In gewissem Sinne ist jeder Körperstoff, den der Organismus nicht selbst zu bilden imstande ist, ein Vitamin. Wurde man aber den Begriff Vitamin für den erwachsenen Organismus der Eiweißhautein der Vitamine gehor notwendigen exo Natur uns bisher zugefügt, genügen

e
a
g

Geschichte der
Vitamin-
forschung

Die Entwicklung der Lehre von den Insuffizienzkrankheiten oder Avitaminosen (deficiency diseases) geht eigentlich schon auf Versuche Liebig's zurück, mit künstlichen Nahrungsgemischen und synthetischen Nahrungsstoffen eine künstliche Ersatznahrung zu schaffen. Der Zusammenbruch der Liebig'schen Vorstellung einer synthetischen Nahrung ist, allerdings ohne damals in Worte gefaßt zu werden, die Geburtsstunde der Lehre von den akzessorischen Nahrungsstoffen. Es existierten wohl vereinzelt Beobachtungen über unzureichende Nahrungsgemische (Lunin², Bunge). Moro³ beobachtete, daß Meerschweinchen, die nur mit Kuhmilch ernährt wurden, in wenigen Tagen zugrunde gingen, und daß Zusatz von Vegetabilien zu dieser Nahrung die Tiere am Leben erhielt. Aber erst durch die experimentellen Arbeiten von Stepp und G F

Hopkins wurde der Lehre von den akzessorischen Nährstoffen (accessory food factors¹) die ersten Grundrissen gegeben. Hopkins⁴ hatte bereits in voraussehender Weise im Jahre 1906 geäußert, daß außer den gewöhnlichen Nährstoffen, Eiweiß, Fett und Kohlenhydraten noch andere Stoffe existieren („dietetic factors“), die für das Leben notwendig sind. Im Hofmeisterschen Laboratorium hat W. Stepp⁵ im Jahre 1909 Versuche ausgeführt, Mäuse mit einem Milchbrot, das vorher einer Alkohol Äther Extraktion unterworfen wurde, zu ernähren. Die Tiere starben nach 3–4 Wochen. Nachheriger Zusatz des Alkohol Äther Extraktes zu dem extrahierten Brot vermochte die Tiere am Leben zu erhalten. In einer späteren Arbeit erkannte Stepp⁶, daß die lebensnotwendigen, extrahierten Stoffe nicht nur als Lipide und Fette anzusehen sind, sondern daß noch andere Substanzen diesen Stoffen bergemischt sein müssen, um die Nahrung vollwertig zu machen. Hopkins⁷ fütterte junge wachsende Ratten mit einem Gemisch reiner Nährstoffe. Die Tiere stellten das Wachstum ein. Sie konnten aber durch 2 ccm frischer Milch pro Tag zu normaler Entwicklung gebracht werden. Alkoholsoluble Milchextrakte hatten die gleiche wachstumsfordernde Wirkung. G. F. Hopkins spricht bereits in diesen Versuchen von unbekannten Stoffen (accessory food factors), die für das normale Wachstum und Gedeihen unentbehrlich sind. Die Versuchsergebnisse Hopkins blieben nicht unwidersprochen (Oshorne und Mendel⁸), aber Hopkins Befunde setzten sich doch als richtig durch. Der Holländer Eijkman entdeckte im Jahre 1897, daß die Polyneuritis gallinarum durch einseitige Reismahrung hervorgerufen sei. Die auf seine Anregung ausgeführten Untersuchungen der verschiedensten Tropenärzte Grijns, Holst, Schaumann usw. zeigten, daß auch die Beriberi durch die einseitige Ernährung mit poliertem Reis hervorgerufen wird. Eijkman glaubte, daß die Ursache in der Nahrung durch Fehlen gewisser Mineralien zu suchen sei. Schaumann und Funk wiesen bereits darauf hin, daß es organische Stoffe sind, die bei diesen Insuffizienzkrankheiten nicht zugeführt werden. Funk⁹ prägte den Namen Vitamine für diese Stoffe, und „Avitaminosen“ für die Krankheitszustände. Die Lehre von den Vitaminen wurde weiterhin durch die Entdeckung des experimentellen Skorbuts durch Axel Holst entscheidend gefördert, der sich der Aufklärung der Barlowschen Krankheit durch E. Freise anschloß. Die Keratomalacie und Xerophthalmie wurde von Frank Freise und Goldschmidt ebenfalls als Avitaminose erkannt. In den letzten Jahren ist die Erkenntnis der Ätiologie der Rachitis durch die Untersuchungen von A. F. Hess und Windaus¹⁰ so weit gefordert worden, daß auch diese Erkrankung in der Hauptsache als Avitaminose aufzufassen ist.

Die Untersuchung war es Nahrungsgemische
erste Nährstoffe enthalten. Angaben
dem Lehrbuch von E. V. McCollum
dige of nutrition third edition 1925,
d in dem Lehrbuch über Avitaminosen

und verwandte Krankheitszustände von W. Stepp und P. Georgy enthalten.

Wir sind in der Vitaminehre noch nicht so weit fortgeschritten, daß man die einzelnen Vitamine physikalisch oder chemisch genau charakterisieren kann. Wir sind heute noch darauf angewiesen, die Vitamine entweder mit Decknamen, wie Vitamin A, B, C, D oder nach ihrer Löslichkeit zu bezeichnen: 1. das fettlösliche Vitamin A (antixerophthalmisches Vitamin), 2. das fettlösliche Vitamin D (antirachitisches Vitamin), 3. das wasserlösliche Vitamin B (antineuritische Vitamin), 4. das wasserlösliche Vitamin C (antiskorbutische Vitamin) und 5. das Vitamin E (das Fortpflanzungsvitamin oder der Antisterilitätsfaktor).

Vitamine
A B C, D

Vitamin A. Keratomalacie und Xerophthalmie.

Vitamin A
fettlösliches
Vitamin

Die ersten Versuche welche auf ein fettlösliches Vitamin hindeuteten, sind die Grundversuche von Stepp⁵ und Hopkins⁷ gewesen. Bei der Alkohol Äther Extraktion von Milchröt (Stepp), wie auch bei dem Milchezusatz zu insuffizienter Nahrung (Hopkins) wird aber nicht nur fettlösliches, sondern auch wasserlösliches Vitamin nach unseren heutigen Kenntnissen entzogen bzw. zugegeben. Erst die Zusammensetzung einer Nahrung, die vollständig frei von fettlöslichem Vitamin A war, ließ die reinen Symptome studieren welche beim Ausfall von Vitamin A entstehen. Ein solches Nahrungsgemisch (Osborne und Mendel⁹) ist 18% wiederholt gereinigtes Casein, 76% wiederholt gereinigte Stärke, 4% Salzgemisch und 2% Hefe. Der Zusatz von Hefe zu diesem Nahrungs-

g
s
(
u
Ver
min C
nin A
und

Körpergewichtsabnahme („nutritive collapse“) auf. Das Vitamin A ist nicht nur für den wachsenden, sondern auch für den erwachsenen Organismus lebensnotwendig. Die experimentellen Versuche sind im wesentlichen nur an Ratten und an Vögeln ausgeführt. Beim Menschen scheint in gewissen Fetthanfaltungen ein natürliches Depot an Vitamin A aufgespeichert zu sein (Cramer¹⁰). Auch in anderen Organen speichert der Mensch Vitamin A, so daß er gegen den Mangel dieses Vitamins nicht so empfindlich ist wie rasch wachsende und kurzlebige Tiere.

Chemische
Natur des
Vitamin A

Angaben über den Chemsismus des A Vitamins sind unsicher. F. G. Hopkins¹¹ zeigte, daß das Vitamin A an der Luft leicht oxydiert und unwirksam wird während es hohe Temperatur unter Sauerstoffabschluß verträgt. Takahashi¹² hat ein konzentriertes Präparat starker Wirksamkeit dargestellt und analysiert. Auf Grund der Analyse kam ihm eine Formel von $C_{22}H_{44}O_2$ zu. Er glaubt, daß die Substanz ein Alkohol sei. Drummond und Watson¹³ zeigen eine chemische Reaktion auf, wonach vitamin A haltige Substanzen mit einem Tropfen Schwefelsäure in organischen Lösungsmitteln eine purpurrote Färbung geben sollen. Diese Reaktion ist unspezifisch.

Es konnte von J. C. Drummond und Mitarbeitern^{13a} gezeigt werden, daß das Vitamin A nicht mit den hohen Kohlenwasserstoffen (Squalene) in den verschiedenen Tranarten identisch ist. Neuerdings glauben Shimizu und Hatakeyama^{13b} das Vitamin A aus Hühnereiern isoliert zu haben. Sie benutzten zur Isolierung eine kristallisierte Additionsverbindung mit Cholelensäure, welche sie Gallosterin nennen. Aus dieser Verbindung wird im Hochvakuum unter Gegenwart von Stickstoff bei 200–300° Badtemperatur das Vitamin A überdestilliert. Hierbei kristallisiert das sog. Vitamin in Form langer Nadeln vom Schmp 187°. Das Vitamin gibt noch eine Liebermannsche Sternreaktion. Die biologischen Versuche von Shimizu und Hatakeyama mit dem auf diese Weise isolierten Vitamin sind aber nicht so überzeugend, daß man mit Sicherheit annehmen konnte, daß der von diesen Forschern isolierte Körper das Vitamin A ist. Die zweifellos sehr interessanten chemischen Isolierungsversuche bedürfen noch der weiteren biologischen Bestätigung.

Beim Menschen kennen wir eine Augenerkrankung, die auf den Mangel an Vitamin A beruht. Sie ist als Keratomalacie oder Xerophthalmie bekannt. Schmidt und Frank¹⁴ An Tieren Versuchen gefüttert hatte. Konnten anweisen, daß Augenerkrankungen Altschmidt¹⁴ brachten an Ratten

Keratomalacie
Xerophthalmie.

den Nachweis, daß die Keratomalacie und Xerophthalmie in der 5—6 Fütterungswoche mit Vitamin A freier Kost erzeugt wird. Besonders begünstigt wird nach A. M. Yudkin¹⁸ die Entstehung der Xerophthalmie wenn neben dem A Vitamin noch die Phosphate in der Nahrung fehlen. Die klinische Symptomatologie der Xerophthalmie und Keratomalacie ist die Tris Hemeralopie (Nachtblindheit) Xerophthalmie Keratomalacie. Die Krankheit beginnt mit den spezifischen Hornhautveränderungen in der Form einer leichten meist zentralen oberflächlichen Trübung. Die Cornea verliert hier ihren spiegelnden Glanz und ihre Benetzbarkeit mit Tranenflüssigkeit. Gewisse Stellen der Conjunctiva zeigen weiße trockene rundliche oder dreieckige Flecken (Bitotsche Flecken) die die ersten klinischen Manifestationen der Erkrankung darstellen. Die xerotischen Bezirke überziehen sich mit einem talgartigen Sekret der Meibomschen Drüse. Das Auge ist jetzt zunächst noch blaß. Erst später stellt sich eine starke Hyperämie rings um die Hornhaut ein. Lichtscheu und Lidkrampf treten noch in Erscheinung. Die Tranensekretion ist vermindert. An Stelle der Tranenflüssigkeit findet man eine



Abb. 90. Früh- und Fortschrittsstadium von Keratomalacia duplex (Bleich, Kopenhagen).

bildet sich ein graues Infiltrat, das allmählich eine otergelbe Farbe annimmt und zum Zerfall der Hornhaut führt. Dieses Stadium (Keratomalacie) ist das schwerste Krankheitsstadium. Hypopyon, Irisprolaps, eventuell sogar Panophthalmie mit vollkommener Zerstörung des Bulbus können die Folge sein. Die Geschwindigkeit mit der sich diese Prozesse entwickeln ist verschieden. Unter Umständen

Die Hemeralopie (Nachtblindheit)

Nachtnebel) ist ein nicht immer

Hierher gehört auch die interessante Angabe einer eigenartigen Krankheit Hakan, die in manchen Gegenden Japans in den Sommermonaten oft epidemie-

artig auftritt und bei der ein nicht unerheblicher Teil der Befallenen an Xerophthalmie und Keratomalacie erkrankt. Es werden dabei meist Kinder von 2—5 Jahren befallen. Eine Erkrankung von Erwachsenen und Säuglingen an Hikan ist selten. Die Hauptsymptome bei Hikan sind hartnäckige, schwere Diarrhoen und Meteorismus, dann erst allmählich Hinzutreten von Trockenwerden der Haut und der Haare. Ähnlich wie bei dystrophischen Säuglingen tritt auch hier die Xerophthalmie hinzu. Es ist möglich, daß die Ursache der Xerophthalmie und des Hikans gleichartig ist, es ist aber auch möglich, daß beide Krankheiten durch das Fehlen von zwei verschiedenartigen Vitaminen ausgelöst werden. Therapeutisch gelten für das Hikan die gleichen Momente, wie sie für die Xerophthalmie erörtert werden.

Therapie und
Prophylaxe

Für die Therapie der xerophthalmischen und keratomalacischen Störungen ist es außerordentlich interessant, daß man instinktiv schon recht frühzeitig zu richtigen Mitteln gegriffen hat. Die ältesten therapeutischen Notizen besagen, daß Hammelleber zur Bekämpfung der Krankheit ausgezeichnete Dienste leistet. Die fette Hammelleber dürfte durch ihren reichen Gehalt an Vitamin A zweifellos erfolgreich gegeben worden sein. In der Mitte des vorigen Jahrhunderts hat Gama Lobo¹⁷ eine Epidemie von echter Xerophthalmie und Keratomalacie in Brasilien, welche die Sklavenbevölkerung betroffen hatte, beschrieben. Die Ernährung war vorwiegend Suppen aus Bohnenmehl mit wenig getrocknetem

Die Fäkalien hatten einen sehr unangenehmen Geruch. Gama Lobo hatte mit Lebertran gute Erfolge erzielt. In einem Breslauer Waisenhaus. In Arbeits- und Waisenhäusern wurden auch von Grafe¹⁸, Weiß¹⁹ und von Bitôt²⁰ Epidemien beobachtet, die mit Änderung der Kost zurückgingen. Besonders interessant sind die in Rußland beobachteten Frühjahrsepidemien von Hemeralopie und Xerophthalmie bei Erwachsenen und Kindern. Besonders mit den mehr als 6 Wochen dauernden Osterfasten traten die Erscheinungen der Krankheit in Rußland auf. Die Fastenkost der armen Land-

reichenden Ernährung vollständig leuten, nach Belieben in der Woche Hemeralopie und Xerophthalmie auf. In Gegenden, in welchen die Fastenzeit ebenfalls sehr streng gehalten wurde, aber gute Fische genossen werden, gehörte nach Thalberg²⁰ die Xerophthalmie zu den größten Ausnahmen. Nach Angaben von Ssaweljew¹⁸ (1892) konnte eine Epidemie von 1200 Kranken

in Ssaweljew¹⁸ beobachtet werden. Thalberg²⁰ hat schon lange Jahren Beobachtungen gemacht, die die Krankheit als eine Ernährungsstörung erkannt. In Rußland ist die Krankheit in den letzten Jahren sehr häufig beobachtet worden.

Langstein²¹, McCollum Davis²², Osborne Mendel²³. Der hohe Frühjahrsgipfel der Erkrankung ist wahrscheinlich mit dem mit der Tierfütterung sich verändernden Vitamingehalt der Fettmilch und der Butter maßgebend. Verschiedene Margarinearthen enthalten überhaupt kein Vitamin A. Ein trauriges Beispiel für die Richtigkeit der Entstehungsweise der Xerophthalmie erbrachten die Beobachtungen des dänischen Padiaters Bloch²⁴ über das Ansteigen der

Xerophthalmie in den Kriegs- und Nachkriegsjahren Die dänischen Bauern verkauften wegen des hohen Butter- und Milchpreises ihre gesamten Erzeugnisse ins Ausland, so daß für die arme Landbevölkerung trotz der hohen Eigenproduktion, nur Margarinefettstoffe zur Verfügung standen Dieses traurigste Kapitel bauerlicher Habsucht prägte sich in der epidemieartigen Erkrankung in den Jahren 1916/17 aus Erst als von Amt wegen auch in Dänemark die Butter rationiert wurde, ging schlagartig die Xerophthalmie und Keratomalacie zurück Blochs Verdienst besteht hauptsächlich darin daß er nicht den quantitativen Fettmangel, sondern das qualitative Mangel an Vitamin A feststellte

Es muß die Nahrung genügend Nährstoffe enthalten welche das fettlösliche Vitamin A mit sich führen Hierher gehören in erster Linie die fetthaltige Milch, frische Butter, Eier, Fleisch und frische Fische besonders fette Fische (Karpfen, Aal, Lachs) Der Lebertran ist das an Vitamin A reichste Naturprodukt In Fällen wo durch gestörte Darmfunktion mit schweren Durchfällen Lebertran oder das nach Poulsson²³ konzentrierte Tranpräparat nicht per os genommen werden kann ist eine intramuskuläre Verabreichung zu empfehlen

Vitamin D Rachitis.

Der Zusammenhang von Fettstoffen der Nahrung und der Knochenbildung
Tatsache, Vitamin D Rachitis
weiteres
daß hier

ähnlich wie
bestehen
keine rachitischen

Autoren immer wieder mit Nachdruck auf die Beziehungen der Fettstoffe zur

Veränderungen durch eine Kost, die Brot nach Belieben, Magermilch 175—250 g, Hafer 5—10 g, Apfelsinensaft 5 ccm, Kochsalz 1—2 g, Leinsamenöl 10 ccm enthielt Mellanby wies bereits darauf hin, daß nicht nur das Fehlen des fettlöslichen Vitamins A für die Rachitisentwicklung bestimmend ist, sondern daß auch die gleichzeitigen Lebensbedingungen Licht, Zusammensetzung der Nahrung, für die Entstehung der Rachitis in Betracht zu ziehen seien Mellanby konnte dann zeigen daß den verschiedenen Fetten nicht parallel gehend ihrem Gehalt an fettlöslichem Vitamin A eine antirachitische Wirkung zukommt Er wies nach daß Lebertran eine hervorragende antirachitische Wirkung auszulösen imstande ist während die Gabe von Butter und noch weniger von Pflanzenfetten die Rachitis nicht verhindert Da Butter außerordentlich reich an Vitamin A ist war durch diese Beobachtung Mellanbys schon ein Hinweis gegeben, daß das Vitamin A nicht identisch sein dürfte mit dem antirachitisch wirksamen, ebenfalls fettlöslichen Vitamin Mellanby machte auch die interessante Beobachtung, daß hoher Kalkgehalt in der Nahrung meist immer mit gleichzeitiger Gegenwart von fettlöslichem Vitamin parallel geht Milch, Eigelb sind kalkreich und vitaminreich Weißbrot, Margarine, Kartoffel sind kalkarm und vitaminarm

Rattenrachitis

Einen weiteren Fortschritt brachten die Arbeiten verschiedener amerikanischer Forscher die zu ihren Experimenten nicht wie Mellanby Hunde sondern Ratten verwendeten McCollum²⁷ und seine Mitarbeiter erkannten daß es für die Erzeugung einer experimentellen Rachitis wichtig ist Nahrungsbestandteile zu reichen die nicht nur arm an fettloschem Faktor und an Calcium sind sondern daß es ebenso wichtig ist die Nahrung zur Rachitis-erzeugung so zu



Abb 91 Ratte sei ts vor der Behandlung mit offenen Epiphyse n fügen an der Tibia (Röntgenbild)



Abb 92 Ratte na h is n ch der Behandlung Epiphyse n fügen geschlossen (Röntgenbild)

gestalten, daß das Gleichgewicht Ca Phosphorsäure gestört ist. Wenn ein Überschuß von Ca oder ein Überschuß von Phosphorsäure vorhanden ist kommt es um so leichter bei Mangel an fettloschem Faktor zur Rachitis. Ist das Verhältnis von Ca Phosphorsäure optimal d. h. ist weder ein relativer Überschuß von Ca noch ein solcher von Phosphorsäure vorhanden so genügt eine verhältnismaßig Menge an fettloschem Faktor zur Rachitis-erzeugung. Die Entwicklung normal verläuft. Salze so kann nur

ausgleichen ohne daß es zur Rachitis kommt. Das Bild der echten Rachitis entwickelt sich in seiner reinsten Gestalt in Rattenexperimenten bei einer Ernährung mit einem Futtergemisch, das arm an Phosphaten und arm an dem antirachitischen Faktor ist. Die von McCollum und seinen Mitarbeitern

Weizen 33 Teilen Mais 15 Teilen
hsalz 3 Teilen Calciumcarbonat
(33% der Gesamtnahrung) Der

Gehalt an Phosphorsäure ist unterhalb des Optimums für wachsende Ratten, der Ca-Gehalt hingegen das Doppelte des Optimums (damit ist das Mißverhältnis $\frac{1}{2}$ Phosphorsäure gegeben). Der Gehalt an xerophthalmischem Faktor ist unterhalb des Optimums, aber immerhin noch ausreichend. Der Nachweis der Rachitis nach dieser Kost gelingt mit der von Shipley angegebenen Laminprobe (line test). Bei der Rachitis fehlt an der die Diaphyse von der Epiphyse der Tibia trennenden Lamie die Verkalkung vollkommen (s. Röntgenbild). Auf diese Weise können unter ständiger Röntgenkontrolle Serienversuche ausgeführt werden. McCollum²⁷ und seine Mitarbeiter konnten nun die Versuche von Mellanby²⁸, der wie oben erwähnt zeigen konnte, daß Lebertran und Butter in der Rachitisverhütung nicht äquivalent sind, bestätigen. Butterzulage versagt, wenn sie bis zu 50% der Gesamtfuttermenge bemessen wird, während Lebertran schon bei 2% des Futters rachitischen wirkt. Auf Grund dieser Beobachtungen teilte McCollum die Gegenwart zweier vitaminartiger fettlöslicher Substanzen fest. Die eine, das Vitamin A, verhindert das Auftreten der Keratolalacie, das andere fettlösliche Vitamin, nach McCollum Vitamin D, verhindert bzw. heilt die Rachitis. Beide Vitamine A und D sind im Lebertran vorhanden, in Butter ist Vitamin A im Überschuß, Vitamin D nur viel weniger enthalten. Als Beweis, daß beide Vitamine zwei nicht identische Bestandteile des Lebertrana sind, teilten McCollum und eine Mitarbeiter die wichtige

Differenzierung
von Vitamin
A und D

Beobachtung mit, daß Vitamin A wie schon früher beobachtet worden war, gegen Licht und Sauerstoff sowie auch gegen Temperatureinwirkung sehr empfindlich ist.

Einen weiteren Fortschritt in der Charakterisierung des antirachitischen Vitamins brachte die im Jahre 1919 von K. Hultschinsky²⁹ mitgeteilte Beobachtung, daß kindliche Rachitis durch Bestrahlung mit ultravioletem Licht

Wirkung
auf Vitamin
in
vorstufe

bestrahlung in einem Material, das
in D-Bildung anzuregen. Die Ver-
suche führten zu dem Ergebnis, daß

daß durch kurzfristige Bestrahlung aller möglichen pflanzlichen Öle, die sehr arm an

vollständig reines und wiederholt umkristallisiertes Cholesterin, das an sich
völlständig unwirksam ist, durch Bestrahlung mit ultravioletem Licht anti-
rachitisch wirkt. Ähnliche Beobachtungen machten H. Steenhock und
A. Black³⁰. Die richtunggebenden Befunde von Heß an bestrahltem

Cholesterin und
Vitamin D

Cholesterin wurden allenthalben bestätigt. Heß²¹, Wehster und Rosen

haben festgestellt, daß Cholesterin ein antirachitisches Vitamin enthält. Die Vorgänge, welche das Cholesterin an der Luft oder in Sauerstoff verändern, haben nichts mit dem antirachitischen Vitamin zu tun. Laßt man ultraviolette Strahlen bei Sauerstoffzutritt zu lange auf Cholesterin einwirken, so gehen seine antirachitischen Eigenschaften verloren. Bei Sauerstoffabschluß aber bleibt der antirachitische Effekt bestehen. Jenke und Gyorgy²² wiesen durch Elementaranalyse von in Stickstoffatmosphäre bestrahltem wirksamen, und unbestrahltem unwirksamen Cholesterin nach, daß keine nennenswerte Veränderung im Molekül vor sich gegangen ist. Wie das Cholesterin zu einem antirachitischen Vitamin wird, ist noch unbekannt.

rins unverändert zurückgewinnen. Die Untersucher nahmen deshalb an, daß die Abnahme des Absorptionskoeffizienten nicht das Cholesterin selbst, sondern eine Beimengung betrifft. Bromiert man Cholesterin und stellt aus diesem Bromprodukt durch Bromabspaltung wieder Cholesterin her, so läßt sich dieses Cholesterin nicht mehr durch Bestrahlung in eine antirachitisch wirksame Substanz überführen. Das Cholesterin hat demnach bei der Bromierung zerstört worden (Windaus).

sehr wahrscheinlich, daß dieses Provitamin, das in pflanzlichen Produkten insbesondere in der Hefe vorkommende Ergosterin, von der Formel $C_{27}H_{44}O$ sein dürfte. Das Ergosterin unterscheidet sich vom Cholesterin durch drei doppelte Bindungen. Die Intensität des Absorptionsspektrums des Ergosterins ist etwa 4000mal so stark als die des Cholesterins. In Versuchen an rachitischen Ratten genügt ein Tausendstel Milligramm bestrahltes Ergosterin als Tagesgabe, um etwa in 3 Wochen Heilung herbeizuführen (Heß). Durch diesen Versuch ist es sehr wahrscheinlich, daß das Provitamin mit Ergosterin gleichzusetzen ist. Die Art der Umwandlung, welche das Provitamin bzw. das Ergosterin durch die Bestrahlung erleidet, um in das antirachitische Vitamin überzugehen ist noch vollständig unbekannt. Das ultraviolette Spektrum erfährt beim Übergang in das Vitamin eine charakteristische Veränderung. Das spektroskopische Verhalten kann zum Nachweis benutzt werden. Es ist möglich, daß die drei doppelten Bindungen im Ergosterinmolekül intrans sind, kleinste Mengen einer noch unbekannten Substanz durch Nebenvalenzen festzuhalten, welche das eigentliche Provitamin ist, so daß das Ergosterin gewissermaßen auch nur Kollektor für das Provitamin wäre. Diese Vermutung entbehrt bisher jeder tatsächlichen experimentellen Grundlage. Windaus²³ glaubt, daß das Ergosterin selbst das Provitamin ist und durch Isomerisierung und Polymerisierung in das Vitamin übergeht. Mit den grundlegenden Feststellungen von Windaus ist man zum ersten Male der Natur eines Vitamins nahegekommen, und man konnte die experimentellen chemischen Feststellungen in ein therapeutisches Präparat auswerten. Unter dem Namen „Vigantol“ ist eine Auflösung von bestrahltem Ergosterin in Sesamol im Handel. Über den Chemismus des Ergosterins und seine Beziehungen zum Cholesterin siehe S. 504.

Die Auffindung eines Stoffes der die Rachitis zu heilen imstande ist hat die rachitische Knochenerkrankung eindeutig als in den Kreis der Avitaminosen einzuordnen. Daß mit dieser Erkenntnis übereinstimmend die Reihe von anderen Vitaminen ist ihre Deutung

zunehmend anders in das Bild der Rachitis einzuordnen. Die Verbreitung der Rachitis außerordentlich. Die Verbreitung findet sich zwischen dem 40. — 1. Frdhälfte d. h. in den Erdteilen in denen ein gemäßigtes Klima herrscht. In tropischen wie auch in arktischen Gebieten kommt die Rachitis entweder überhaupt nicht vor oder aber nur selten und dann in milder Form. Am stärksten

genugend um endogen reichlich Vitamin entstehen zu lassen. Bezeichnend für die Richtigkeit dieser Auffassung ist die von Hutchison³⁹ aus dem Nasik bezirk veröffentlichte Beobachtung der dort streng befolgten mohammedanischen Haremsgesetze (Purdahsystem). Sowohl die Mutter als auch die Säuuglinge halten sich in verdunkelten meist auch ungelüfteten Zimmern auf. In der Schwangerschaft wie auch noch später während der ganzen Stillperiode die sich oft jahrelang hinzieht wird dieses Gebot streng gehalten. Die Kinder kommen die ersten zwei bis drei Lebensjahre meist überhaupt nicht an die Sonne. Die dienenden Stände können dieses religiöse Gesetz aus wirtschaftlichen Gründen nicht einhalten. Bei ihnen ist die Rachitis sehr selten in den vermögenden Ständen die den religiösen Ritus halten ist die Rachitis die Regel. Man hat ferner eine Altersdisposition für die Manifestation der Rachitis als atologisch bedeutungsvoll angesehen. Zweifellos sind die beiden ersten Lebensjahre das

entscheidend ist, gegen die Rachitis. Czerny auf die hingewiesen aber die durch Konstitutionell

Entstehung der Rachitis. Die Disposition ist nicht durch endogenen Mangel

an Vitamin besonders empfindlich ist und eine rachitische Störung bei einem geringfügigen Vitamin Gehalt bereits entstehen läßt, der für einen Normalen noch ausreichend wäre, um die Avitaminose zu verhindern. Für die Entstehung anderer Avitaminosen, besonders der Avitaminosen durch Mangel an Vitamin B und C ist uns das konstitutionelle Moment sehr gelaunf, da Leute auf einem Schiff, welche die gleiche Nahrung genossen haben, verschieden reagieren und nicht alle eine Avitaminose bekommen. Es dürften also der Konstitutions- und Dispositionsbegriff für die Rachitis und die zweifellos zu Recht bestehenden klinischen Beobachtungen in dieser Hinsicht sich zwanglos in die Vitaminätiologie der Rachitis einordnen lassen.

Die Beobachtung (Esser, Czerny-Keller, Jundell³⁹), daß eine Überernährung, eine Mastung, besonders mit Kuhmilch, aber auch mit Muttermilch,



Abb 93 Normale Epiphysengrenze (nach Kohn)

die Rachitis begünstige, besteht zu Recht. Jede unzweckmäßige Ernährungsweise scheint die Disposition zur Rachitis im Kindesalter zu verstärken. Es ist aber kein Grund vorhanden, anzunehmen, daß in der unzweckmäßigen Ernährung der ätiologische Faktor steckt, zumal man auch bei Kindern bei fortgesetzter unzweckmäßiger Ernährung durch Bestrahlung mit Quarzlampe die Rachitis zum Stillstand bringen kann. Unzweckmäßige Ernährung begünstigt die Entstehung der Rachitis, sie ist aber nicht der ätiologische Faktor der Rachitis.

Die Ansicht, daß die Rachitis durch eine Störung des Mineralstoffwechsels hervorgerufen sei, ist unrichtig. Wir verweisen auf die Ausführungen auf S. 593 über den Kalkstoffwechsel bei der Rachitis. Zweifellos ist für die Rachitis die Neigung zu negativen Kalkbilanzen vorhanden, zweifellos besteht bei der Rachitis ein

charakteristisches Sinken der Phosphatwerte im Serum. Es wäre aber unrichtig, wollte man diese Feststellungen im Sinne eines primär gestörten Kalkstoffwechsels ansehen und die Rachitis als eine Mineralstoffwechselstörung erklären. Der Mineral- und besonders der Phosphatstoffwechsel wird sekundär gestört, durch die nur eine ungenügende Kalkaufnahme vollziehen kann. Wird durch die ungenügende Fähigkeit des Knorpels, normal zu verknöchern, sich die mit chemischen Methoden feststellen lassen, so wird wieder aus

Vitamin D in den Verkalkungsprozeß eingreift (s. S. 594). In unselbstständiger

auf rein anatomische Beobachtungen gegründeten Vorstellungen läßt sich die Wirksamkeit eines sternartigen Körpers nicht einordnen. Wir müssen vorläufig die Tatsachen hinnehmen und nach Methoden suchen, mit denen wir funktionell den Verkalkungsvorgang beeinflussen können.

Die klinische Symptomatologie der Rachitis muß in den Spezialwerken nachgelesen werden. Es sei auf die vortreffliche Darstellung der Rachitis von P. Gyorgy in dem Handbuch der Avitaminosen verwiesen. Wir finden bei der Rachitis Veränderungen am knöchernen Schädel (Craniotabes), Veränderungen am Kiefer und Gaumen, Defekte an den Zähnen, besonders am Schmelz der

Klinische Erscheinungen bei Rachitis



Abb. 94. Histologisches Bild der Epiphyse bei Rachitis (Nach Kihl).

die Rippen ausladender Froschbauch, eine früh sich ausprägende Kyphose der Brustwirbelsäule mit entsprechender kompensatorischer Veränderung der Lendenwirbelsäule. Das Becken ist in sagittaler Richtung meistens etwas verkürzt mit einer sekundär überhöhten Querspannung. Besonders charakteristisch sind die

Röntgenbefund und Anatomie bei Rachitis

Röntgenbilde das Meta- und Diaphysenende durch eine scharf sich abgrenzende homogene kalkdichte Zone abgesetzt (histologisches Präparat: provisorische Verkalkungszone). Im Röntgenbilde zeigt bei beginnender Rachitis die scharfe Abschlußlinie der provisorischen Verkalkungszone größere oder kleinere Defekte. Sie erscheint im Röntgenbilde unscharf durchlöchert. In späteren Stadien ist sie oft gar nicht mehr zu erkennen. Die angrenzende Spongiosa verliert ihre feine

regelmäßige Struktur Infolge der Osteoidwucherung nimmt die Entfernung zwischen dem Gelenkspalt (dem Epiphysenende) und dem freien unscharf begrenzten Metaphysenende stetig zu

Therapie Die Anwendung der ultravioletten Strahlen ist ein rasch und sicher wirkendes Mittel um die Rachitis auszuhellen Bestrahlte Nahrungsbestandteile Milchpulver Trockenei sind mit bestem Erfolg angewandt worden 1 alte Heilmittel der Lebertran 10—30 cm täglich ist immer noch das klassische Mittel der Rachistherapie Das bereits erwähnte bestrahlte Ergosterinpräparat Vigantol enthält das Vitamin D in gereinigter Form Die Frage ob eine Überdosierung von Vitamin D von Pfannen Tieren scheinen (Krankheiten) nach Untersuchungen durch übermäßige Vitamin D Darreichung bisher noch nicht

Ob die Rachitis tarda des Pubertätsalters ebenfalls wie die Rachitis kindesalters im wesentlichen eine Avitaminose ist erscheint bis heute noch vollständig unklar Sicherlich darf man aber die osteoporotischen Knochen

auch

Oh

fraglich

Vitamin B Beriberi

Vitamin B
Entdeckung

Die Grundlagen für die Erforschung des wasserlöslichen Vitamins B gehen auf die Entdeckung des holländischen Arztes Eijkman⁴² im Jahre 1897 zurück Eijkman der als Arzt in einem Gefängnis in Java tätig war beobachtete bei den Hühnern des Spitals das Auftreten einer mit Lahmung der Extremitäten einhergehenden Erkrankung die eine vollkommene Analogie zu der Beriberi seiner Patienten bot Ein zufälliger Umstand erlaubte ihm festzustellen daß die Hühner seit einiger Zeit ausnahmsweise mit gekochtem geschältem Reis gefüttert worden waren Des weiteren konnte er bemerkenswerte zeitliche Beziehungen zwischen der Verabreichung dieser Nahrung und der Dauer der Erkrankung feststellen Am 10 Juni hatten die Hühner zum ersten Male den geschälten Reis bekommen am 10 Juli zeigte sich zum ersten Male die Erkrankung Am 20 November wurden die Tiere wieder wie früher ernährt und kurz Zeit später war die Krankheit erloschen Es waren also ganz enge Beziehungen zwischen der Nahrung und der merkwürdigen Polyneuritis festgestellt Eijkman erkannte weiterhin daß das Fruchthautchen des Reises das beim Polieren als Abfallprodukt entfernt wird für die Krankheitsentstehung besonders bedeutungsvoll ist Die Reiskleie die aus den auf Spelzen ferner aus dem Silberhautchen hangenden Aleuronzellenschicht besteht zu verhüten und sogar schon eine bereite

die den

sen Fehle

mpfter un

h. m. a

polierter Reis erzeugt keine
Starkeschichten verkleistert
folgende Mahlen und Abtrieb
schicht nicht mehr loslösen

Eijkman selbst der diese grundlegenden Beobachtungen

achtungen machte konnte seinen Versuchen noch nicht die richtige Deutung

glaubte daß es Amino sind also stickstoffhaltige Körper welche in minimalsten Mengen dem Körper von außen her zugeführt werden müssen

Durch systematische Fütterungsversuche mit reinen Nährstoffen hat man gesehen daß nicht nur durch polierten Reis polyneuritische Symptome ausgelöst werden können sondern daß man mit fast allen Fruchtkörnern die gleiche Erkrankung erzeugen kann sofern man den unter der Cellulosehaut gelegenen Teil des Kornes die Aleuronschicht und den Embryo der ebenso reich an Vitamin B ist entfernt Geschälte Gerste geschälter Weizen Graupen Tapioka vermögen beriberiähnliche polyneuritische Erscheinungen auszulösen Auch Erlutzen bei alkalischer Reaktion sowie sehr langes Lagern kann in all diesen Stoffen das Vitamin B stark herabmindern Da bei der technischen Verarbeitung der Getreidefruchte und besonders in den besten Mehlsorten ein nahezu vollständiger Verlust an Vitamin B auftritt so konnte bei einseitiger Ernährung mit Erzeugnissen dieser besonders feinen Mehle eine Avitaminose hervorgerufen werden Es ist noch zu bemerken daß außer dem Vitamin B noch andere hochwertige Stoffe bei einer unzweckmäßigen Verarbeitung des Kornes verlorengehen Die Studien welche zur Ergründung des Vitamins B angestellt wurden sind auf die Entdeckung Eijkmans⁴² an Hühnern fußend zunächst bei dieser Tiergattung dann aber im wesentlichen von C Funk⁴³ bei Tauben ausgeführt

Tierversimente
zur Erzeugung
von Beriberi

McCollum wurden auch für Vitamin B Ratten als Versuchstiere herangezogen McCollum wies nach daß bei gleichzeitigem Mangel an Vitamin A und B das Wachstum junger Ratten nahezu vollständig aufhört Es zeigte sich daß für das Wachstum der Ratten fast ausschließlich B Vitaminmangel in Frage kommt Außer dieser Wachstumsbehinderung kommen dann bei langer dauerndem Vitaminmangel schwere nervöse Symptome auch bei Ratten hinzu Die Versuche von Fr Hofmeister⁴⁵ und B Kahn⁴⁶ erwiesen daß das nervöse Krankheitsbild bei Ratten bei allmählichem Entzug von Vitamin B besser in Erscheinung tritt als wenn man plötzlich eine Nahrung ohne Vitamin B verabfolgt Durch Hin und Herschwenken des Versuchstieres am Schwanz kann man einen richtigen Krampfanfall auslösen Die Tiere zeigen Drehbewegungen sog Reitbahnbewegung lokalisierte meiste

Vitamin B angewiesen sind. Bei dauerndem Mangel an Vitamin B kommt es zu Degenerationserscheinungen. Bei verschiedenen Tierarten sind gewisse Nervenbezirke zeitlich am ehesten befallen. Bei Mensch und Huhn sind es die peripheren Nerven, die zuerst leiden; bei der Taube und der Ratte sind es das zentrale Nervensystem, besonders die phylogenetisch ältesten motorischen Bahnen. Von großem Interesse ist die Beobachtung, daß bei experimenteller volliger Nahrungsverweigerung zeigen die Tiere Tragheit und reagieren auf Geräusche sehr schwach. Die Untersuchungen über den Gaswechsel an Tieren mit Vitamin B Mangel ergaben, daß der Grundumsatz absinkt. Zufuhr von Hefe oder Hefepreparaten treiben die Verbrennungsprozesse dieser Tiere in die Höhe. Auch

unter
den dieser
Weiß⁴¹⁾

sie konnten aber nicht erschüttert werden. Es scheint nach den vorliegenden Befunden möglich, daß das Vitamin B wie Osborne und Mendel⁴²⁾ meinen ein Stimulans des Gesamtstoffwechsels wäre und daß beim Fehlen von Vitamin B die Gesamtoxydationsprozesse in den Zellen verringert wurden. Gegen diese Auffassung spricht allerdings, daß eine vermehrte Zufuhr von Vitamin B weder eine Steigerung noch überhaupt eine Einwirkung auf den Grundumsatz erkennen läßt. Auch Kohlenhydrat (Bickel⁵⁰⁾, Collazo⁵¹⁾, wie Fettstoffwechsel (K. Asada⁵²⁾ und Cholesterin (Embsen und Lawaczek⁵³⁾ zeigen bei Vitamin B Mangel Veränderungen. Diese Veränderungen erscheinen aber nicht charakteristisch genug, um darauf Schlüsse über einen direkten Zusammenhang mit dem Vitamin B Mangel zu gründen.

chemische
r des Vita
n B

Über die chemische Natur des Vitamins B ist trotz der Untersuchungen von Schaumann, Funk und anderen Autoren keine Klärung erfolgt. Man weiß nur, daß Vitamin B löslich in Wasser und wasserhaltigem Alkohol ist, daß es in Olivenöl und Ölsäure gelöst vorkommt und daß es in absolutem Alkohol, Äther, Chloroform, Essigsäure und Benzol unlöslich ist. Gegen schwache Säuren ist Vitamin B beständig. Alkali, besonders bei erhöhter Temperatur, zerstört das Vitamin vollständig. Das Vitamin wird durch Phosphorwolframsäure, Phosphormolybdänsäure, Gerbsäure, Pikrinsäure und Sublimat gefällt. Besonders wichtig ist es, daß das Vitamin stark adsorbiert wird durch mehrfache Adsorption, Erhöhung des Vitamins zu erzielen, thermostabilen und einen thermolabilen Anteil zerlegen.

Casimir Funk⁴⁵⁾

in Händen zu
Reinigung fort
daß das Vita

min B zu den Purin- oder Pyrimidinbasen gehört, hat sich nicht bewährt. In neuerer Zeit wurden von B. C. P. Jansen und W. F. Donath⁵⁷⁾ Ex-

Fullers

Silber

in einer

Menge von 3—4 Tausendstel Milligramm gegeben eine Beriberi hervorgerufen.

erkrankt

und

Das Vitamin B reichste Naturprodukt ist die Bierhefe. Aus diesem Grunde hat man immer wieder aus Bierhefe Extrakte hergestellt und sie angereichert, so daß ausgezeichnet wirksame Extrakte der Therapie zur Verfügung stehen. Die Bakerhefe steht der Bierhefe an Gehalt weit nach. Die Hefe hat in der Vitaminforschung große Bedeutung erlangt, weil sie als praktisch frei von anderen Vitaminen angesehen werden kann.

Im Pflanzenreich sind alle Aleuronzellenschichten sowie der Keimling sehr reich an Vitamin B. In frischen grünen Salaten sowie in Cernusen ist ebenfalls reichlich Vitamin B enthalten.

In den Knollengewächsen, zu denen die Kartoffel gehört, ist der Gehalt an Vitamin B gering. Man muß große Mengen zu sich nehmen, um den Bedarf an Vitamin B zu decken. Hulsenfrüchte: Bohnen, Erbsen, Linsen enthalten dagegen reichliche Mengen an B-Faktor. Von den Früchten sind Tomaten, Orangen, Zitronen und Trauben reich an Vitamin B.

Von tierischen Produkten enthält die Milch außerordentlich viel wasserlösliches Vitamin B. Es zeigte sich, daß in den tierischen Organen diejenigen am reichsten an Vitamin B sind, welche wie Hoken, Leber, Nieren, Harn, Bauchspeicheldrüse, Herz besondere Aufgaben im Gesamtstoffwechsel haben und als sezernierende Drüsen eine gesteigerte Tätigkeit vollziehen. McCollum⁴³ glaubt, daß alle Organe, denen besondere Aufgaben zufallen und die große Leistungen zu vollbringen haben, besonders reich an Vitamin B sind. Den Gehalt eines Na-vit-Di-

nicht als richtig erwiesen.

Die ersten sichergestellten Nachrichten über Beriberi stammen aus dem Beriberi 17. Jahrhundert. Um diese Zeit erst wurde polierter Reis von den Eingeborenen in den großen Städten Japans als alltägliche Nahrung genommen. Auch hier bei dieser Avitaminose sieht man die örtliche Verbreitung in den großen Städten. Es herrschte zuerst die Krankheit in Yedo (das heutige Tokio). Die Krankheit wurde Yedo-Scheuche genannt. In Osaka wurde die Krankheit wegen der begleitenden die Heilwi-erste Kun-mit der I-stammen

erklärt. Es soll von dem hindustanischen Beri-Schaf abgeleitet sein, weil der unsichere Gang der Kranken mit dem Schafgang Ähnlichkeit haben soll (Meyer, Ahrens).

Da mir selbst keine Erfahrungen über die klinischen Erscheinungen der Beriberi zur Verfügung stehen, muß ich mich auf die Angaben der Literatur beschränken. Ich halte mich im wesentlichen an die Monographie der Beriberi von J. Shimazono, Tokyo, im Handbuch der Avitaminosen. Beriberi kommt nur in den Ländern vor, in denen die Bevölkerung polierten Reis als Hauptnahrungsmittel zu sich nimmt.

Man stellt vier klinische Zustandsbilder bei der Beriberi fest:

1. kardiovaskuläre Störungen mit Steigerung der Herzaktion in schweren Fällen mit Zeichen der Herzinsuffizienz.

2. das ödematöse Zustandsbild, wobei das Ödem nicht Ausdruck einer Zirkulationsstörung ist, da es bereits frühzeitig ohne Zirkulationsstörungen auf treten kann. Das Ödem bei der Beriberi ist ein extrarenales Ödem, das in seiner Pathogenese dem Hungerödem gleichzusetzen ist.

3 das Zustandsbild der multiplen Neuritis mit sensiblen und motorischen Störungen hauptsächlich an den Extremitäten

Diese Trias kardiovaskuläre Störungen Ödeme und Polyneuritis sind die klinischen Erscheinungen der Beriberi. Die Krankheit verläuft chronisch, so daß man zunächst nicht den Eindruck hat, als ob hier eine Avitaminose vorliege. Menschliche Beriberi und experimentell am Tier erzeugte B-Avitaminose sind sich sowohl symptomatisch als auch in der Pathogenese sehr ähnlich.

E

B

einer absoluten Identität der beiden Zustände nicht reden kann. Es ist hier eben ähnlich wie bei der Rachitis, bei der die experimentelle D-Avitaminose sich auch nicht in allen Teilen mit dem klinischen Bilde der Rachitis deckt. Trotzdem müssen wir heute mit Recht annehmen, daß der Vitaminmangel im Zentrum der Pathogenese der beiden Krankheiten steht.

In der Regel zeigen die Beriberikranken im Anfangsstadium mehr oder weniger ausgeprägte kardiovaskuläre Störungen: Ödeme und leichte dyspeptische Beschwerden, Temperatursteigerungen zu Beginn der Krankheit gehören nicht zum eigentlichen Wesen der Krankheit (Shimazono³⁹, Miura⁴⁰). Nur bei Shōshin, so heißt man den Zustand bei schwerer Herzinsuffizienz der Beriberikranken, steigt die Temperatur. Bei fieberhaften Zuständen der Beriberi sind meistens Komplikationen vorhanden. Es sei daran erinnert, daß Typhus abdominalis, Influenza und Tuberkulose Beriberikranke besonders leicht befallen. Die kardiovaskulären Störungen sind charakterisiert durch einen merkwürdig raschen Puls, der in der Pulskurve einem Pulsus celer et altus gleicht. Als besonders charakteristisch für die Beriberi soll ein an sehr vielen peripheren Arterien hörbarer Arterienton sein. Bei schweren Beriberifällen findet sich Dilatation

F. Wenckebach⁴¹ Störungen bei Shōshin, Verlangsamung des P-R-Intervalls, wenn sie bei in Wasser findet. Diese Herzmuskelschwäche zu erklären.

Das Ödem fehlt in den frischen Krankheitsfällen fast nie. Neben allgemeinem Ödem sind Hydrothorax, Hydroperikard und Ascites in schweren initialen Fällen beobachtet. Die Untersuchung der Ödemflüssigkeit zeigt wie beim Hungerödem hohen Kochsalzgehalt und niederen Eiweißgehalt. Im Harn sind bei diesen Patienten weder Eiweiß noch Zylinder nachweisbar. Erst wenn schwere kardiovaskuläre Symptome hinzutreten, kommt es zu den Erscheinungen der Stauungsniere.

Die Störungen von seiten des Nervensystems sind das konstanteste und wichtigste Symptom der Beriberi. Die Lahmungen werden ausschließlich durch Läsion der peripheren Nerven und Muskeln hervorgerufen. Die Nervensymptome entsprechen vollkommen den Symptomen am Unterschenkel, am Fußrücken und am Mundes vor. In späteren Stadien werden auch Sensibilitätsstörungen am Unterbauch gefunden. Die Sensibilitätsstörungen treten in der Regel symmetrisch an beiden Körperhälften in gleichem Grade auf. Bald kommen leichte Ermüdbarkeit und Parästhesien dazu. Wad Beriberi. Die Motilitätsstörungen auf, sie können aber auch unter fallen. Die motorischen Lahmungen

die durchaus dem klinischen und anatomischen Bilde der Polyneuritis entsprechen

untersuchen. Es zeigte sich, daß der Grundumsatz im Anfang normal ist, aber

schwache) beträchtlich ist. Eine für die Beriberi charakteristische Veränderung des Gesamtstoffwechsels wie auch des intermediären Stoffwechsels ist nicht festzustellen.

welche auch penweise auf die Nahrung durch besondere Maßnahmen beschränkt ist. Bei dieser Form der Beriberi herrscht das Ödem vor. 2 Beriberi die als Komplikation bei Typhus abdominalis, bei Infektionskrankheiten sowie als Wochenbettkrankung auftritt. Eindruck, daß die toxisch aminose auf den periphe bei Inanitions-krankheiten. Hier treten ebenfalls die Ödeme neben den kardiovaskulären Erscheinungen in den Vordergrund. Der Verlauf der Beriberi bei diesen kachektischen Zuständen kann oft ein ungewöhnlicher sein.

Die Therapie der Beriberi ist nach der Erkenntnis, daß diese Erkrankung eine Avitaminose ist, durch Zufuhr des Vitamins B gegeben. Instinktmäßig hat man früher vor dieser Erkenntnis Reiskleie und Azukibohnen (*Phaseolus radiatus*) gegeben. Seit der Feststellung des Vitamins B hat man sich bemüht, besonders vitamin B reiche Nahrungsmittel zu reichen und die Hefe als das vitamin B reichste Nahrungsmittel am meisten empfohlen. Bei besonders bedrohlichen Fällen hat Suzuki³⁶ ein Extrakt aus Reiskleie hergestellt, der besonders vitamin B reich ist und der subcutan gespritzt wird. Suzuki nennt diesen Extrakt aus Kleie Oryzanin. Injektion dieses Präparates in Mengen von 0,01—0,03 g

geben

Vitamin C. Skorbut.

Axel Holst³⁷ erkannte im Verlaufe seiner Studien über die experimentelle Beriberi, daß das Meerschweinchen anders auf die vitamin B freie Nahrung reagiert als das antiskorbutische Vitamin C. Der Skorbut. die dem 1 in 30—40

oder Gerste bekamen, ob die Körner in rohem oder geschalttem Zustand gereicht wurden oder ob sie Brot oder Mehl bekamen. In allen Fällen wurde Skorbut

gefunden, nur bei wenigen Tieren gesellten sich die Erscheinungen der Beriberi noch hinzu. Bereits Holst und Frolich⁴¹ warfen die Frage auf, ob der Skorbut des Meerschweinchens auf eine einseitige Ernährung zurückzuführen sei. Diese Frage war durchaus gerechtfertigt, da man schon vom menschlichen Skorbut wußte, daß er beim Mangel an frischen, grünen Gemüsen und Salaten zustande kommt. Der skorbutverhütende Stoff in diesen Pflanzen und der keimenden Samen

Vitamin C. Die Grundkost von

Skorbuts beim Meerschweinchen war 60 ccm Milch, die eine Stunde im Autoklav auf 120° erhitzt war, Hafer und Kleie. Der Ausbruch der Krankheit erfolgt bei dieser Kost nach ca. 30 Tagen. Bei reiner Körnerkost entwickelt sich bereits nach 10–14 Tagen ein Krankheitsbild, das mit Gelenkschmerzen einsetzt. Die

dem Kopf nach unten (scurvy face ache position). Die Stellung soll durch Schmerzen im Kiefer und Zahnfleisch bedingt sein. Das Zahnfleisch blutet leicht und zeigt Blutpunkte. Die Tiere gehen in wenigen Tagen zugrunde und verweigern die Nahrung. Skorbutsymptome haben mit Inanition nichts zu tun, da gerade Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Gelenke die Tiere befällt, die reichlich Nahrung zu sich führen. Es wurde auch bei anderen Tieren versucht, Skorbut zu erzeugen. So konnte Hart⁴² durch ausschließliche Ernährung mit kondensierter Milch an jungen Affen das typische Bild der Moller-Barlow'schen Krankheit bei älteren Affen, das Bild der schweren ulcerösen Stomatitis hervorrufen. Auch bei Hunden und Schweinen wurde durch Fütterung von unter Druck erhitztem denaturiertem Fleisch Skorbut erzeugt. Die Ratte benötigt wie wir bereits bei Besprechung des Vitamins D gesehen haben, das Vitamin C nicht. Die Ratte ist also gegen Skorbut gefeit. Besonders interessant ist der Versuch, daß bei Verfütterung von Rattenlebern, die kein Vitamin C bekommen hatten, skorbutkranke Meerschweinchen geheilt werden. Die Ratte scheint das Vitamin C synthetisieren zu können. Nach McCollum⁴³ ist der Primate und gegen Skorbut ebenso gefeit wie die Ratte. Inwieweit der Vogelorganismus Vitamin C bilden kann, erscheint noch nicht geklärt.

Alle grünen Pflanzen enthalten das wasserlösliche Vitamin C, das den Cerealien vollständig fehlt. Darreichung des Vitamins C beugt nicht nur dem Skorbut vor, Vitamin C kann auch die ausgebrochene Krankheit vollständig heilen, besonders wenn es frühzeitig gereicht wird. Auch parenteral zugeführt erwiesen sich die wäßrigen Extrakte grüner Pflanzen und der Früchte als wirksam. Da B und C Faktor immer zusammen vorkommen, ist man bisher noch nicht in der Lage, das C Vitamin isoliert zu studieren. Will man eine Substanz auf ihren C Vitamin Gehalt prüfen, so verfüttert man mit einem Grund

Chemische
Natur des Vita-
mins C

löslich, unlöslich aber in absolutem Alkohol. Alle Versuche der chemischen Struktur des Vitamins nur einigermaßen näherzukommen, müssen als mißlungen angesehen werden. Alle Reaktionen, die das Vitamin C geben soll, sind unspezifisch und sagen nichts über die Natur des Vitamins aus. Wegen der guten Wirksamkeit des Zitronensaftes hat man aus Zitronensaft das Vitamin C herzustellen versucht. Das wirksame Mittel ist aber nicht in den stickstoffhaltigen Anteilen des Zitronenpreßsaftes enthalten. Das Vitamin C ist bei der Zubereitung von Nahrungsmitteln außerordentlich empfindlich. Langer dauerndes

hol

Kochen zerstört es in gleicher Weise wie eine stark alkalische Reaktion. Schon Erwärmen auf 35–40° verträgt das Vitamin nicht lange. Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, die Gemüse zweckmäßig zuzubereiten, sie nicht zu stark zu kochen und das vitaminhaltige Kochwasser nicht wegzuschütten. Gemüsekonserven sind nahezu frei von Vitamin C. Diese Tatsache ist für die Ätiologie des Skorbut's außerordentlich wichtig. Auch die Pasteurierungsmaßnahmen der Milch schädigen das Vitamin C, so daß pasteurisierte Milch nahezu frei von Vitamin C ist. Getrocknete Gemüse sind vollständig unwirksam. Eine einzige Ausnahme machen die Karotten und der Weißkohl, welche nach kurzem Trocknen nichts von ihrer antiskorbutischen Kraft verlieren. Jedenfalls muß man mit dem Trocknen von Milch und Gemüsen sehr vorsichtig sein, um das Vitamin C nicht zu zerstören. Lange lagernde Nahrungsmittel haben stark geschädigtes Vitamin C und keine Heilwirkung.

Der Skorbut des Erwachsenen ist sowohl seinem Wesen, seiner Pathogenese, Skorbut als seiner Erscheinungsart nach durchaus identisch mit dem Skorbut im Säuglings- und Kindesalter, den man früher Vöhr Barlow'sche Krankheit genannt hat. Der Zusammenhang dieser Erkrankung mit einer fehlerhaften Ernährung oder wie wir heute sagen mit einem Mangel an Vitamin C ist sehr bald erkannt und instinktiv nach den richtigen Heilmitteln nach grünen Gemüsen gegriffen worden. Zum ersten Male horte man von dieser Erkrankung im 13. Jahrhundert. Aber erst die großen Seefahrten nach Übersee brachten das Krankheitsbild, welches man auch die Krankheit der Seefahrer nannte, zur allgemeinen Kenntnis. Skorbut ist wohl von Scorbeck (holländisch Geschwür im Mund) oder vom altsächsischen Schorbock abgeleitet. Berühmt ist die Fahrt Vasco da Gamas um das Kap der guten Hoffnung, bei der er von 160 Mann Schiffsbesatzung 100 an Skorbut verlor. Die Sterblichkeit an Skorbut war in früheren Jahrhunderten eine erschreckend große. Besonders die Weltflotte Englands hatte stark unter dieser Krankheit zu leiden. Der Skorbut kam auch am Fest

von Skorbutepidemien gebracht, da besonders in Gefangenenlagern und auf dem ostheischen Kriegsschauplatz auftraten. Sallé und Posenberg⁴³ sowie Morawitz⁴⁴, Korbsch⁴⁵ und andere haben Epidemien beschrieben. Das Charakteristische dieser Epidemien war das Auftreten in den Frühjahrsmonaten, in denen es wenig grüne Gemüse gab. Die Beobachtung, daß in dem unterernährten Deutschland während des Krieges kaum Skorbut aufgetreten ist, spricht eindeutig, daß Unterernährung allein nicht die Ursache des Skorbut's ist. Erst der Mangel an grünen Gemüsen, der auch in den Zeiten höchster Not in Deutschland nicht vorlag, erzeugt den Skorbut. Gerade die furchterliche Zeit der weißen Ruben führt

an. Man treten nicht auf, sie können höchstens bei einer bestehenden Organerkrankung die Organerkrankung komplizieren. Die Neigung zur Blutung ist von einer individuellen Komponente noch weitgehend abhängig, so daß auch bei dieser Avitaminose das Fehlen des Vitamins allein noch nicht zur Entstehung der Krankheit ausschlaggebend ist.

Die Kranken klagen zunächst über Allgemeinsymptome wie sie bei beginnenden Infektionskrankheiten geäußert werden: Müdigkeit, Abgeschlagenheit in den Gliedern. Als Frühsymptom an der Haut kann eine trockene, spröde

Abschilferung gewertet werden, so daß manchmal die sichtbaren Hautstellen wie mit Mehl bestreut aussehen. Auch ein starkes Hervortreten der Haarbrille (skorbutische Ganshaut) kann zu den Initialsymptomen dieser Krankheit gezählt werden. Ist die Krankheit manifest geworden, so beherrscht die Blutung das Bild. Zuerst wird das Zahnfleisch, dann die Muskulatur, ferner das subcutane Gewebe und die Haut befallen. Blutungen kommen auch an Gelenken, Niere, Darm zustande. Es wäre falsch die Blutung als Initialsymptom zu werten. Bei sichtbarer Blutung befinden wir uns bereits einem vollausgeprägten Krankheitsbild gegenüber. Die Muskelblutungen sind ein häufiges Anfangssymptom. Die Blutungen verändern die Gestalt des Muskels, so daß spindelförmige und groteske Auftreibungen gewisser Muskeln entstehen können. Die Hautblutungen können in der Subcutis und an der Oberfläche der Epidermis an den Haarfollikeln sitzen. In der Regel bilden sich die Blutungen an Stellen, die einem Druck ausgesetzt sind, am leichtesten aus. Die Blutungen an Zahnfleisch und am weichen Gaumen sind, seitdem die Krankheit zur Beobachtung gekommen ist, als charakteristisch für den Skorbut angesehen worden. Zu der Schleimhautblutung kann sich auch eine Sekundärinfektion mit Spirochäten und fusiformen Bakterien Ursache aber eine Sekundärinfektion mit Spirochäten und fusiformen Bakterien ist. Es ist eine Frage, inwieweit ulceröse Prozesse in der Mundhöhle primär zum Skorbut gehören. Es scheint viel wahrscheinlicher, daß die ulcerösen Prozesse sekundär zum Skorbut hinzutreten oder uns darauf hinweisen, daß die Neigung zu Hamorrhagien nicht durch einen Infekt oder durch eine primäre Blutkrankheit entstanden sind. Die Blutungen in das Periostrum und in die freie Gelenkhöhle sind beim kindlichen Skorbut sehr häufig, beim Erwachsenen sind sie seltener. Diese Verschiedenheit hat lange dazu beigetragen, den kindlichen Skorbut, die Moller Barlowsche Krankheit vom Skorbut der Erwachsenen abzutrennen. Nachdem die Ätiologie beider Erkrankungen als ein Mangel an Vitamin C aufgefaßt wird, ist diese Trennung unzulässig. Die Blutungen beim Kinde treten hauptsächlich an der Knorpelknochengrenze auf, wobei noch die Knorpelknochengrenze der Rippen hervorgehoben wird. In der Morphologie des Blutes beim Skorbut treten keine charakteristischen Zeichen auf. Es handelt sich meistens um eine sekundäre Anämie, wobei der Farbeindex relativ hoch ist. Es wurde beschrieben, daß zu Anfang der Krankheit eine Polyglobulie und auch eine ziemlich starke Leukocytose auftritt, die erst bei stärkeren Blutungen einer Anämie weicht. Beim Skorbut kann von Anfang an Fieber bestehen, das sich ziemlich hoch bis 39° und mehr steigern kann. Fieber ist aber nicht die Regel. Saille** beschreibt Fälle mit starken Blutungen ohne jede Temperaturerhöhung. Über die Ursache des Fiebers beim Skorbut ist man über Hypothesen noch nicht hinausgekommen. Das Fieber weicht ebenso wie die anderen Krankheitssymptome mit Veränderung der Nahrung hervorzuheben ist noch, daß bei Skorbut ebenso wie bei allen anderen Avitaminosen die Neigung zu Ödemen besteht. Auch Hemeralopie kann sich mit Skorbut kombinieren, d. h. das Fehlen des Vitamins A und C kann gleichzeitig die für das Fehlen jedes der beiden Vitamine typischen Krankheitszeichen auslösen.

Es hat lange Zeit gebraucht, bis sich die Erkenntnis Bahn gebrochen hat, daß die Moller Barlowsche Krankheit ätiologisch mit dem Skorbut des Erwachsenen auf die gleiche Ursache zurückzuführen ist. Der zuerst von Moller gebrauchte Name akute Rachitis hat die ätiologische Betrachtungsweise zu nicht in falsche Bahnen gelenkt, bis Barlow zeigte, daß das Wesen der Krankheit der Skorbut und die Rachitis ein variabler Bestandteil der Erkrankung ist. Heute kann man sagen, daß die Moller Barlowsche Krankheit sich

Skorbut des Säuglings und Kindesalters (Moller Barlowsche Krankheit)

nur insofern — — — — —

tums, Leber

Keller⁶⁶⁾

alters zu besonders charakteristischen Erscheinungen an den Knochen und an den Gelenken führen kann. Die Knochenveränderungen sind nach den Untersuchungen zahlreicher Pathologen eine besondere Form der Osteoporose, verbunden mit Markschädigungen. Gyorgy⁶⁷⁾ führt in seiner Abhandlung über den Skorbüt im Säuglingsalter die pathologisch anatomischen Befunde an Knochen ausführlich an, die sich im wesentlichen von den Feststellungen bei der Rachitis unterscheiden.

lösungen führen

auch an anderen

uns charakteristische Bilder dieser Vorgänge, wenngleich auch in den ersten Stadien das subperiostale Hamatom nicht darstellbar ist.

Der Skorbüt kann durch Zufuhr von frischen Gemüsen und Obst vermieden werden. Allzu langes Kochen und Weggießen des Abbruhwassers ist zu vermeiden. Die rohe Rohkost enthält reichlich Vitamin C. Durch diese Tatsache ist aber noch keine Berechtigung einer einseitigen Rohkost gegeben. In Gegenden ohne Gemüse und Obst werden zur Prophylaxe Zitronensaft, gekleinete Bohnen

Prophylaxe und Therapie.

werden 24–48 Stunden in Wasser feuchten Tüchern ausgebreitet, bis Autoren haben mit den gekleineten

Hülsenfrüchten und mit Zitronensaft gute Erfahrungen bei der Prophylaxe gemacht. Auch

Darreichung von

und besonders

aft und Kohl

Vitamins. Nachfolgende Tabelle nach Chick und Dalyell⁶⁸⁾ zeigt den Gehalt der verschiedenen Nahrungsmittel an Vitamin C.

Quantitative Angaben nach Chick und Dalyell

(Die Werte sind auf Zitronensaft = 100 bezogen)

Frischer roher Weißkohlssaft oder Kohlblätter	110
Frischer roher Apfelmensaft	1000
Weißer Rubensaft	60
Grüne Bohnen	30
Gekleinete Erbsen, frisch	30
Karottensaft	7,5
Roter Rubensaft	7,5
Fleischsaft (Ochs)	7,5
Kartoffeln (30 Minuten gekocht)	7,5
Frische Kuhmilch	1–1,5

Bei den zahlreichen Vitaminmangelversuchen amerikanischer Forscher an Ratten wurde wiederholt beobachtet, daß Tiere bei einer Nahrung, die nach unseren Erfahrungen einen Mangel an Vitamin C aufweist, nicht fortpflanzten. Sie glauben, daß diese gestörte Fortpflanzung auf einen Mangel an Vitamin C zurückzuführen ist.

zufuhr
bezeich-
be-entig
embryo

Nach Evans und P O Burr⁷⁰ ist das E Vitamin unlöslich in Wasser löslich in Ather Alkohol Aceton Fsgu ether und Schwefelkohlenstoff Es ist beständig gegen Luft und gegen Erhitzen Es wird weder von saurer noch von alkalischer Reaktion geschädigt Auch Destillation im Vakuum bei hoher Temperatur verträgt es Es enthält weder Schwefel noch Phosphor und sei ein schwerflüchtiges gelbes Öl Der Mangel an Vitamin E führt beim Menschen zu einer Zerstörung der Acindrüsen beim Weibchen zur Unterbrechung einer bestehenden Schwangerschaft Das Vitamin F hat nichts mit der Aufhebung der Libido oder der Aktion zu tun sondern äußert sich direkt an den Zeugungsorganen Die Untersuchungen eines so ernsthaften Forschers wie Evans lassen zumindest Aufmerksamkeit auf die gefundenen experimentellen Ergebnisse mit der Fortpflanzungsvitamin lenken Erst weiteren Untersuchungen wird die tatsächliche Identifizierung des Vitamins vorbehalten sein

Das sog Wachstumsvitamin

Vitamin A und B haben gewisse Einflüsse auf das Wachstum Man zuerst das Vitamin A kurzweg als Wachstums-substanz bezeichnet Neuerdings ist von H Aron und R Gralka⁷¹ von Funk und Drbin⁴³ u a die Existenz eines besonderen ansatzfordernden Vitamins diskutiert worden das sich von Vitamin A und B prinzipiell unterscheidet Bisher ist kein experimenteller Beweis erbracht daß ein ansatzforderndes Vitamin das sich prinzipiell von Vitamin A und B unterscheidet vorhanden wäre McCollum und seine Mitarbeiter lehnen die Existenz solcher Vitamins ab Stepp hat sich ihnen angeschlossen

Über die Mengenverhältnisse in denen die Vitamine in der Nahrung vorhanden sein müssen sind bisher nur wenige Beobachtungen bekannt In letzter Zeit aber mehren sich die Untersuchungen welche zeigen daß auch ein Übermaß von bestimmten Vitaminen Krankheitszeichen auslösen kann und daß gewisse Relationen in der Menge zwischen den einzelnen Vitaminen bestehen müssen So zeigte Frank⁷² daß ein Überfluß an Vitamin A in der Nahrung bei den Tieren das Fell struppig die Bruchhaut feucht und die Ohren von einem borkigen Ausschlag bedeckt erscheinen läßt Vitamin B und C zusammengegeben lassen diese Erscheinungen welche durch Überschuß von A hervorgerufen wurden verschwinden Vitamin C allein hat keinen Einfluß Vitamin B allein einen günstigen Einfluß G F Hopkins⁷³ geht an daß große Gaben von B Vitamin nur dann günstig seien wenn Vitamin A in großen Mengen aufgenommen wird Bleibt aber A hinter B zurück dann gedeihen und wachsen die Tiere schlecht In neuester Zeit hören wir von Kreitmair und Woll⁷⁴ daß ein Übermaß von Vitamin D in Gestalt von bestrahltem Ergosterin in Sesamöl schwere Ernährungsstörungen auslösen kann Aus all diesen Beobachtungen muß man zweierlei Dinge schließen 1 daß ein Übermaß vitaminreicher Nahrung ebenfalls wie Vitaminmangel Krankheitserscheinungen auslösen kann und 2 daß innerhalb der Vitamingruppen gegenseitige Ausgleichsvorgänge bei übermäßigem Zufuhr stattfinden

Ödemkrankheit

Zu den klinischen Krankheitsbildern die im vorstehenden als Avitaminosen bei der Besprechung der einschlägigen Vitamine abgehandelt wurden muß man auch die Ödemkrankheit zuzählen Die Ödemkrankheit welche immer die Begleiterin der Kriegsnöte ist trat auch bei uns zu Zeiten des schwersten Hungers im Kriege auf Sie hielt ihren todbringenden Einzug in den Gefangenenlagern bei der ärmeren Bevölkerung in den Irrenanstalten und Gefängnissen Aus dem vorstehenden ist ersichtlich daß Ödeme die den Hungerödem gleichzusetzen sind bei allen Avitaminosen beobachtet werden Beriberi Skorbut und auch bei den schweren Fällen von Mangel an A und D Vitamin Das Ödem ist hier der Ausdruck einer allgemeinen Unterfunktion der Organe die bei allen

schweren Avitaminosen gleichmäßig in Erscheinung tritt. Während das Ödem bei

den Ernährung zuzuschreiben ist. Fekstein und Rominger¹⁶ zeigten für Säuglinge, daß eine über lange Zeit fortgesetzte Überfütterung mit kohlenhydratreichen Gemischen insofern nicht gleichzeitig ein Überangebot an Mineralen, Eiweiß, Fett und Vitaminen stattfindet, zu chronischen Schädigungen

dahingestellt sein. Sicherlich bestehen aber auch beim Erwachsenen in der abnormen und stets gleichbleibenden eintönigen Zusammensetzung einer Zwangsnahrung die Gründe für den Nahrungsmangel, der sich in Ödemen äußert. Es ist in der Ätiologie dieses Zustandes nicht das Fehlen eines Vitamins für die Pathogenese entscheidend, sondern das Zusammenwirken mehrerer stets gleichbleibender Faktoren, die sich mit dem Ausdruck qualitativ und quantitativ unzureichende Ernährung zusammenfassen lassen, wobei der Hauptnachdruck auf qualitativ zu legen ist. In den ausführlichen Abhandlungen über die Ödemkrankheit von Schittenhelm und Schlecht⁷⁴ von Jansen⁷⁵ und von Schittenhelm⁷⁶ in dem Handbuch der Vitaminozen finden sich nähere Angaben über das klinische Krankheitsbild. Giebt man das fehlerhafte Äquivalent wahrscheinlich auch der Mineralbestandteile 100 Tage eine willkürlich anders zusammengesetzte, eine frei gewählte Kost essen, so ver-

Literaturverzeichnis

Zusammenfassende Darstellungen

Al-Isa et al.

50

3

1

—

Off c
found
of ac
by H
Vitar
The
Nr 5

ihre Bedeu-

Avitamino-

pathologis-

zustände

Berlin Julius Springer 1927

Einzelarbeiten

(1) Funk, Casimir Die Vitamine, ihre Bedeutung für die Physiologie und Pathologie
München J F Bergmann 1914 — (2) Lunin, H H S Z 5 31 (1881) — (3) Moro
Munch med Wschr 1908 Nr 31 — (4) Hopkins, F G Analyst 81, 395 (1906), zitiert
nach J of Physiol 44, 425 (1912) — (5) Stepp, W Biochem Z 22, 452 (1909) —
(6) Z Biol 57, 135 (1911) — (7) Hopkins, F G J of Physiol 44, 425 (1912) —
(8) Osborne, Th B, u L B Mendel J of biol Chem 12, 81 (1912) — (9) Ebenda 45

Literaturverzeichnis

- Collazo J A, u S N Gohse Biochem Z 139 285 (1923) — (57) Asada, K Ebenda 141 166 (1923) 142 44 165 (1923) 143 387 (1923) — (53) Lawaczek Heinz H S Z 120 229 (1923) — (54) Levene P A J of biol Chem 79 465 (1928) — (55) Funk C J of Physiol 43 395 (1911) Münch med Wschr 1917 Nr 36 — (56) Suzuki U T Shi mura u S Oda Biochem Z 43 89 (1912) — (57) Jansen B C P u W F Donath Reprint from the Mededeelingen van den Dienst der Volksgezondheid in Nederl Indie Anno 1 September 1917 Weltevreden Batavia Poff & Co zitiert nach Steppu György (58) Baelz E Mitt Ges Natur u Völkerkde Ostasiens 1892 H 27 290 Z klin Med 4 616 (1882) — (59) Zitiert nach Shimaz no Beriberi In Steppu György Avita minosen — (60) Miura K Arch Schiff u Tropenhyg 10 646 (1906) — Beriberi oder Kakke Erg inn Med 4 280 (1909) — Suppl zu Nothnagel Spezielle Pathologie und Therapie 1913 — (60a) Aalsmeer W C u K F Wennekebad Wien Arch inn Med 16 193 (1929) — (61) Holst Axel n The dor Frolich Z Hyg 72 1 (1912) 75 334 (1913) — (62) Hart K Virchows Arch 205 367 (1914) — (63) Salle V u Rosenberg Erg inn Med 19 31 — S auch Salle V in Steppu György Avitaminosen — (64) Morawitz Jahreskurs für ärztliche Fortbildung 1919 Münch med Wschr 6, 399 — Bergmannu Stachelin Handbuch der inneren Medizin 2 Aufl 4 I — (65) Korhach Dtsch med Wschr 1919 Nr 7 — (66) Czerny u Keller Des Kindes Ernährung 1 Aufl 2 1917 2 Aufl, 2 1925 — (67) György P Der Skorbut im Säuglings und Kindesalter In Steppu György Avitaminosen S 403 — (68) Chick H u W Dalyell Wien Klin Wschr 1919 Nr 32 1219 — (69) Bishop K S u H M Frans Amer J Physiol 63 306 (1922/23) — (70) Evans H M u P O Burr Proc nat Acad Sci U S A 11 Nr 6 334 (1923) zitiert nach Ber Biochemie 2 Aufl 6 (1924) — (72) Frank, A Wschr Nr 6 334 (1923) — (73) Hopkins F C Brit med J 2 691 (1923) — Oppenheimer Handbuch der Biochemie 2 Aufl Berlin Julius Springer 1919 Kinderheilk 2, 147 (1923) — (74) Jansen W H Die Ödemkrankheit Studien über die Physiologie der Unterernährung und der Ödempathogenese Habilitationsschrift Leipzig Vögel 1920 — (76) Eckstein u Lominger Physiologie und Pathologie der Ernährungs und Verdauungsorgane im frühen Kindesalter Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 3 1927 — (77) Schittenhelm A Ödemkrankheit In Steppu György Avitaminosen S 738 — (78) Oehme C Grundlege der Ödem pathogenese mit besonderer Berücksichtigung der neueren Arbeiten dargestellt Erg inn Med 30 (1926)

hervor unter Berücksichtigung der

Avitaminosen — Ebenda 23, 66 (1923) — Die Vitamine in Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 6 1143 (1928) — Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände Enzyklopädie der klinischen Medizin Herausgegeben von W. Steppa P. György Berlin Julius Springer 1927

Pathologie vorwärtsführt. Hier sind neue Erkenntnisse zu erhoffen, die uns Wegweiser sein können wie wir Heilvorgänge dem natürlichen Geschehen des Heilvorganges im Organismus angleichen und damit eine wirkliche Naturheilkunde betreiben können. Naturheilkunde ein Wort das durch Schwundler und falsche Propheten diskreditiert wird. Könnte hier durch eine sinngemäße Anwendung der Hormone gedanklich und stofflich neu aufgebaut werden. Es soll in diesem Abschnitt weder auf die Physiologie noch auf die Klinik der endokrinen Organe im Detail eingegangen werden da der Umfang dieses Buches nicht ausreicht um dieses wichtige Teilproblem des Stoffwechsels in seiner Ganzheit darzustellen. Es sei lediglich der Chemosmus der Inkrete, soweit er bisher bekannt ist, abgehandelt und seine Bedeutung gewürdigt.

Das erste Inkret welches in seinem chemischen Aufbau erkannt wurde ist das Inkret der Nebenniere das Adrenalin oder Suprarenin. Oliver und Schafer¹ haben im Jahre 1894 gefunden daß ein Extrakt aus der Marksubstanz der Nebenniere irgendwelcher Tiere den Blutdruck außerordentlich zu erhöhen imstande ist. Takamine² hat den wirksamen Stoff kristallisiert und Adrenalin benannt. Die chemische Konstitution wurde von Friedmann³ ermittelt und das Adrenalin als Brenzcatechinderivat erkannt. In der Seitenkette befindet sich ein Aminoathanol, in welchem ein H Atom der Aminogruppe durch eine Methylgruppe substituiert ist.

OH

OH

 $(\text{H}_2\text{OH}) (\text{H}_2\text{NH}) (\text{H}_3)$

Das Adrenalin wurde zuerst als Racemkörper von Stolz⁴ in den Hoechst Farbwerken synthetisiert. Das natürliche Adrenalin ist linksdrehend, das synthetische zunächst ein Racemkörper. Flacher⁵ führte die Spaltung des synthetischen Racemkörpers in seine aktiven Komponenten durch. Das linksdrehende, dem natürlichen Adrenalin entsprechende Produkt ist viel wirksamer als das rechtsdrehende. Die ursprüngliche Stolz'sche Synthese läßt Brenzcatechin und reines Chloracetylchlorid in siedender benzolischer Lösung aufeinander einwirken. Es entsteht dabei das Monochloracetat des Brenzcatechins. Dieses Produkt wird nach Ott⁶ durch Erwärmen mit 5–10% Phosphororychlorid in Chloraceto-brenzcatechin mit 90% Ausbeute umgewandelt. Nach der ursprünglichen Synthese von Stolz wird das Chloroketon durch Methylamin in das Methylaminoketon übergeführt und dieses zum racemischen Adrenalin reduziert.

 $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{COO}$

HO

HO

HO

 $(\text{O}-\text{CH}_2-\text{Cl})$

HO

HO

HO

HO

 $(\text{O}-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3) \quad (\text{H}_2\text{OH})\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$

Eine neuere Synthese stammt von Nagai⁷ der Diacetylprotocatechualdehyd mit Nitromethan kondensiert. Dieses Produkt wird mit Essigsäure und Zinkstaub bei Gegenwart von Formaldehyd reduziert. Die entrichtete Lösung wird zur Ab-

XV. Die Hormone.

Die Lehre von
dem Zusammen-
wirken endokriner
Organe

Der Name *Hormon* (*ôgma* = ich rege an) stammt von Starling und Bayliss. Bei ihren Studien über die äußere Sekretion des Pankreas und deren Erregung fanden sie, daß die Wirkungsweise des Sekretins nur als die Wirkung eines chemischen Boten, den sie *Hormon* nannten, zu erklären sei. Alle Drüsen, die ihr Sekret nicht durch einen Ausführungsgang auf irgend eine Schleimhautfläche entleeren, sondern ihr Sekret ins Blut schütten, nennt man „inkretorische Drüsen“ oder „Hormondrüsen“.

Hormone sind Substanzen die Wirkungen im Organismus auslösen können haben, Hormone leicht zu unwirksamen, sofern er dies nicht vermag, im Harn zur Ausscheidung zu bringen. Es wird ein dankbares Forschungsgebiet sein Hormone in den Ausscheidungsorganen aufzusuchen und ihre Veränderungen im intermediären Stoffwechsel zu erforschen. Man spricht bisher lediglich von Hyper- und Hypofunktionen endokriner Organe und der dadurch hervorgerufenen Krankheitszustände. Wahrscheinlich wird es auch Krankheitszustände geben bei denen das Krankheitsbild nicht durch eine übermäßige oder zu geringe Funktion des endokrinen Organes ausgelöst wird, sondern dadurch zu Stande kommen, daß Hormone nicht rasch genug ausgeschieden oder nicht rasch genug zerstört werden. Die Bedeutung der inkretorischen Drüsen wurde zuerst von den Klinikern und nicht von den Physiologen erkannt, indem sie schon lange, bevor man Inkrete näher präzisieren konnte, darauf hinwies, daß bei Erkrankung verschiedener Drüsen charakteristische Krankheitsbilder entstehen. Wir sehen, daß fließende Übergänge vom normalen zum pathologischen Geschehen gerade durch Über- und Unterfunktion der endokrinen Drüsen ausgelöst werden. Keine dieser Drüsen wirkt als selbständiges Organ, sondern jede inkretorische Drüse steht in Abhängigkeit von allen Drüsen innerer Sekretion. Wenngleich auch ein Zusammenspiel gewisser Inkretorgane: Hypophyse, Schilddrüse, Geschlechtsdrüse einerseits (Stoffwechsel), Schilddrüse, Nebenniere, Geschlechtsdrüse andererseits (Geschlechtsfunktion) uns besonders assoziierte endokrine Organe veranschaulicht, so muß man sich doch vergegenwärtigen, daß das ganze Konzert endokriner Organe nur dann zusammenklingt, wenn keines dieser Organe aus dem Zusammenspiel ausfällt.

Von dem Zusammenwirken sämtlicher endokriner Organe hängt das Aussehen, der Typ des Menschen ab. Das wechselvolle Formenspiel in der äußeren Gestaltung des Menschen, das Hervortreten gewisser äußerer Kennzeichen der Rasse sowie des Geschlechts und nicht zuletzt auch des Intellektes und der Gemütslage hängen von inkretorischen Funktionen ab. Die alte Lehre der Humoralphysiologie und pathologie erlebt in der Lehre von den Hormonen ihre Wiederauferstehung. Hier ist der Weg, der sowohl Physiologie als auch

ist die Wirksamkeit des Adrenalins universell. Besonders empfindlich ist die Gefäßmuskulatur, welche schon auf Bruchteile eines Milligramms eine Kontraktion zeigt (Gefäßpräparat von P. Friedländerburg). Die Wirksamkeit des Adrenalins auf die Gefäße ist aber nicht nur konstriktorisch sondern auch in ganz geringem Maße dilatatorisch. Die Herzkranzgefäße, welche nur raschläufig versorgt werden, können durch Adrenalin erweitert werden. Die Einwirkung des Adrenalins auf den Intestinaltraktus ist nicht einheitlich, da die sympathischen Fasern am Intestinaltrakt teils fördernd teils hemmend wirken. Eine orale Gabe von Adrenalin hat auf Magen- und Darmkanal keinen Einfluß, da das Adrenalin im Magen-Darm-Kanal zerstört wird. Eine besondere Bedeutung erlangt das Adrenalin in seiner Einwirkung auf die Bronchialmuskulatur, da eine Sympathicusreizung eine Fischschiffung, bei Bronchialmuskulatur hervorruft. Bronchialkrampf beim asthmatischen Anfall wird momentan durch Adrenalin aufgehoben. Auch auf die glatte Muskulatur des Uterus und den Blasen-tonus ist eine Wirkung sichtbar. Der Blasen-tonus wird durch Adrenalin verringert. Uteruskontraktionen dagegen angeregt. Die durch Adrenalin erzeugte Mydriasis erfolgt durch Kontraktion des Musculus dilatatorius. Am ausgeschnittenen Froeschauge kann das Adrenalin noch in einer Konzentration von 1:20 Millionen nachgewiesen werden. Da aber diese Wirkung nicht für Adrenalin spezifisch ist, eignet sich diese sehr empfindliche Reaktion nur zur Feststellung von Adrenalinlösungen, aber nicht zum Nachweis von Adrenalin in den Körperflüssigkeiten.

Adrenalin bewirkt eine Ausschüttung von Glycerin aus der Leber. Es wird mit großer Wahrscheinlichkeit ein aldehydisches Element in der Leberzelle aktiviert, das das Glucogen verzuckert. Der von Claude Bernard entdeckte Zuckerstich (S. 256-259) wirkt zum Teil über den Sympathicus auf die Nebenniere, indem durch den Stich eine Erregung des Sympathicus und damit eine Ausschüttung von Nebennierenmark hervorgerufen wird.

Das Inkret der Nebennierenrinde ist nicht bekannt. Die Nebennierenrinde ist mesodermaler Herkunft und enthält im wesentlichen Lipide. Das einzige, was wir über die Funktion der Nebennierenrinde wissen ist daß Überfunktion der Rinde, wie wir sie bei kropfartigen Affekten der Rinde finden, zur geistigen Ermüdung und zu übermäßigem Schlaf führt, welcher schließlich in der frühzeitigen Absterben mündet. Die Extraktion der Rinde von adrenalinfreien Rinden

extrakt kann im Tierversuch die hochgradige Asthenie und Dyspnoe vorübergehend beseitigt werden (Friedländerburg¹²).

Addison¹³ hat als erster darauf hingewiesen, daß beim Menschen durch Ausfall der Nebennieren Krankheitserscheinungen hervorgerufen werden, deren hervorstechendste Zeichen starke Abmagerung, Pigmentierung der Haut, niedriger Blutdruck, Hypoglykämie und außerordentlich leichte Ermüdbarkeit sind. Es sind die gleichen Krankheitszeichen die wir bei der experimentellen Entfernung der Nebennieren im Tierversuch sehen und im wesentlichen mit

dem Nebennierenmark, auf welches in ihrer Symptomatologie hinweist. Alle Versuche, die experimentell im Tierversuch auf einen Hyperadrenalismus zurückzuführen sind gescheitert. Kropfartige Bildungen an der Nebenniere kommen wie oben bereits angeführt wurde nur in der Rinde vor, die kein Adrenalin erzeugt.

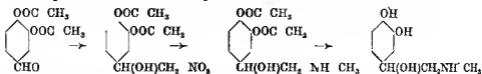
Die Tatsache, daß das Adrenalin per os genommen vollständig zerstört und unwirksam wird, hat den therapeutischen Anwendungsbereich des Adrenalins

Nebennierenrinde

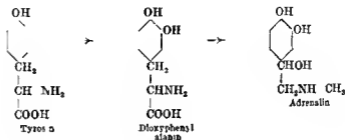
Krankheiten der Nebenniere

Anwendung des Adrenalins

spaltung der Acetylgruppen mit Salzsäure versetzt. Es scheidet sich beim Eindampfen im Vakuum das krystallinische Adrenalinchlorid aus.



Die Vorstufe des Adrenalins im Organismus ist mit großer Wahrscheinlichkeit das Tyrosin. Wir haben bei der Besprechung der Pigmente gesehen, daß das Nebennierenmark und gewisse Zellen der Haut aus Tyrosin Brenzcatechin entstehen lassen können. Raper⁸ hat ein Ferment im Mehlwurm (*Tenebrio molitor*)



die Methylierung an der Aminogruppe statthabte und erst sekundär die atypische Decarboxylierung erfolgt.

Quantitative Bestimmungsmethoden des Adrenalins im Organismus sind bisher wohl angegeben, aber immer wieder als unzuverlässig verlassen worden. Man kann wohl den Adrenalinegehalt einer herausgenommenen Nebenniere und den Gehalt von Adrenalinlösungen bestimmen. Im Blute ist aber die Konzentration viel zu gering, um richtige Werte zu bekommen. Die chemischen Bestimmungsmethoden beruhen auf der Grünfärbung mit Eisenchlorid und der Blaufärbung mit Vanillin.

so tritt nach 2–3 Tagen Unlust auf. Tiere liegen kraftlos am Boden, es entwickeln sich Lahmungen, die Körpertemperatur sinkt. Unter Dyspnoe, Herzschwäche und allgemeiner Prostration gehen die Tiere zugrunde. Das Körpergewicht sinkt während der kurzen Krankheitszeit sehr schnell, schneller als es durch Verweigerung der Nahrungsaufnahme zu erklären ist. Bei diesen Tieren besteht Hypoglycämie. Die Leber ist glucogenarm, eine Tatsache, die man nur durch einen im Hunger gesteigerten Kohlenhydratverbrauch erklären kann.

Symptomenkomplex heißt unter die Haut, so treten benommen durch eine zweite Operation entfernt werden. treten die schweren Störungen auf, die man auch nach totaler Nebennierenexstirpation findet (Biedl¹¹).

Das Adrenalin wirkt exquisit auf den Sympathicus als Stimulus. Verschiedene Autoren bezeichnen das Adrenalin als den „verflüssigten“ Sympathicus. Da überall im Körper sympathisch innervierte Organe vorhanden sind,

Obwohl diese Formel von Kendall¹ und Harington²⁰ besteht, daß Kendall der erste war, der die Wirkung der Thyroxin-Kristalle auf die Konstitution einer organischen Substanz synthetisch aufzubauen. Diese Tat vollbrachte Harington²⁰ die Kendall'sche Formel, indem er die Untersuchung der Thyroxin-Kristalle mit Dyoxyhydroxybenzoesäure



an Stelle des Jods in das Thyroxin, welches als Jodthyroxin gespaltenes Jod genau der Menge entspricht. Wichtige Tyrosin-Verbindungen, die Aminosäure D-Phenylalanin, Oxalsäure, Hydrochinon, p-Oxybenzoesäure, etc., wurden durch weiteren Abbau der Desjodotyrosin-Verbindungen in ein Beta-Phenylalanin übergeführt. Dieses Beta-Phenylalanin wird durch Abspaltung von Trimethylamin an der Doppelbindung in eine Natrium-Verbindung verwandelt, die sich wiederum in eine Methyl-Verbindung überführen läßt. Damit war der molekulare Aufbau der Thyroxin-Verbindung für die Synthese frei, die Harington und Barger²¹ durchführten.

Die Synthese geht von 3,4-Dihydroxyphenylacetone aus, welches als Methylglykoxon kondensiert wird. Die Nitrogruppe wird als Cyanid nach Stephen²² in ein Aldehyd übergeführt, welcher dann in diesem Aldehyd die Thyroxin-Synthese durchführt.

Sowohl das analytisch gewonnene Thyroxin als auch das Racemkörper Thyroxin sind in der Schilddrüse vorliegende Thyroxin-Verbindungen, die kristallisierten Substanzen. Aus diesem Grunde sind die Thyroxin-Verbindungen, die in der Schilddrüse vorkommen, als Thyroxin bezeichnet. Harington²⁰ und Barger²¹ haben festgestellt, daß Thyroxin dreimal so wirksam ist wie das Thyroxin, welches in der Schilddrüse vorkommt. Das Thyroxin der Schilddrüse wird als Thyroxin bezeichnet, welches als Thyroxin gewonnen wird.

Wie wir bereits oben gesehen haben, ist Thyroxin in der Schilddrüse vorhanden und eine dem Thyroxin ähnliche, aber andersartige Wirkung haben können. Barger und Harington²¹ haben festgestellt, daß Thyroxin nicht in der Schilddrüse, sondern in der Schilddrüse vorkommt, daß es in der Schilddrüse verankert ist.

Eine
Debatte
über

metamorphose sei es, die von Reichenow²³ gefundene Tatsache, daß Thyroxin in der Schilddrüse geflüßigt wird, was auf eine strukturelle Veränderung parallel dem Jodkristall der Schilddrüse hindeutet, nicht spezifisch für das Thyroxin erwiesen. Sowohl die Thyroxin-Verbindungen als auch die Thyroxin-Verbindungen sind für quantitative Hormonbestimmungen brauchbar.

Synthese

eingeschränkt. Größere Gaben Adrenalin per os haben immer eine unberechenbare Wirksamkeit. Es ist nicht voranzusehen, wieviel zerstört und wieviel resorbiert wird. Eine Substitutionstherapie bei Addison'scher Krankheit ist aus diesem Grunde unmöglich. Bei subcutaner Zufuhr tritt nur kurz dauernde Wirkung ein, das Adrenalin verpufft in wenigen Minuten. Die Domäne der Adrenalintherapie ist die symptomatische Beeinflussung des Asthmaanfalles durch die Einwirkung auf den Sympathicus, der den durch den Vagus bedingten Krampf der Bronchialmuskulatur paralyisiert. Da die Coronargefäße vom Sympathicus nur vasodilatatorische Fasern beziehen, kann auch bei Krampf der

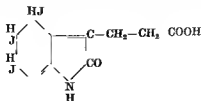
meistens ohne Erfolg. Einen Erfolg von Adrenalin in Kollapszuständen habe ich nur im anaphylaktischen Kollaps gesehen. Ein naher Verwandter des Adrenalins ist das aus dem Epheuextrakt dargestellte Ephedrin (Formel s. S. 104). Es ist viel schwächer wirksam als das Adrenalin, hat aber die angenehme Eigenschaft, per os gegeben, im Darm nicht zerstört zu werden. Ephetonin ist das synthetische Ephedrin. Bei chronischer Gabe kann man unter Umständen Adynamie mit Ephetonin bessern.

Thyreoidin

Die alten Versuche von Schiff¹⁴ über die Folgen der Schilddrüsenexstirpation beim Tiere im Jahre 1854 blieben lange Zeit vergessen, bis in den achtziger Jahren die Klinik des Morbus Basedown und des Myxödems physiologisch begründet wurde (Kocher¹⁵, Reverdin¹⁶). Friedrich Müller¹⁷ und Magnus Levy¹⁷ zeigten die Steigerung des Grundumsatzes bei Hyperthyreoidismus. Das gegenteilige Verhalten bei Myxödem wurde erst später erkannt. Der Stoff der Schilddrüse, welcher einen so entschiedenen Einfluß auf den Organismus ausübt, enthält Jod. Baumann¹⁸ war der erste, der organisch gebundenes Jod als regelmäßigen Bestandteil der Drüse nachwies. Es ist heute noch unklar, wo im anatomischen Substrat der Jodeiweißkörper gebildet wird. Es ist wahrscheinlich, daß das Kolloid den Jodeiweißkörper enthält und daß dieser als Sekretionsprodukt der spezifischen Schilddrüsenparenchymzellen aufzufassen ist. Als einer der größten Fortschritte der letzten Jahre kann man die konstitutionelle Aufklärung des Schilddrüseninkretes hinstellen. Dabei bleibt es allerdings noch fraglich, ob wir es bei der Schilddrüse nur mit einem Inkret oder mehreren Inkreten zu tun haben. Jedenfalls ist das Inkret der Schilddrüse, das eine besondere Einwirkung auf die sympathischen Nervenfasern und wahrscheinlich auch

Thyroxin

auf gewisse zentrale Regulationsorgane hat, in dem Thyroxin Kendalls gefunden worden. Kendall¹⁹ hat in mühevoller Arbeit aus 3000 kg frischer Schilddrüsen eine Substanz isoliert und kristallisiert, die er Thyroxin nennt. Dieses Inkret hat in Mengen von Milligrammen eine ausgesprochene Schilddrüsenwirkung. Kendall glaubte, daß das Thyroxin eine 1,2,3 Trihydro 4,5,6 trijod indolpropionsäure sei.



klärung nahelegend daß die Erscheinungen des Hyperthyreoidismus auf einer Ausschüttung von Schilddrüseninkret zurückzuführen sind. Es ist noch vollständig unklar welche Vorgänge diese Ausschüttung von Schilddrüseninkret auslösen. Wir wissen nicht inwieweit hier nervöse Vorgänge oder rein stoffwechselchemische Vorgänge eine auslösende Rolle spielen.

In Untersuchungen von Tellenberg²³ ist es wahrscheinlich geworden, daß ein großer Teil der Kropfentstehung ein Problem darstellt, das wir ebenso mit Sicherheit wie bei den Ursachen (Pubertät, Schwangerschaft) Sie umfaßt aber auch

wissen, daß der Kropf aus rein endogenen Ursachen (Menopause) entstehen kann. Es dürfte die logische Folge dieses divergenten Entstehungsmechanismus sein, daß mit Jodzufuhr in Gestalt des Vollsalzes oder anderer geringer Mengen Jod das Kropfproblem nur zum Teil gelöst ist. Die Berichte, die über das Vollsatz vorlegen, zeigen, daß bei einem großen Teil der Bevölkerung ein guter Einfluß und ein Zurückgehen der Kropfe zu verzeichnen ist. Es fehlt aber auch nicht an Stimmen, und zwar aus angesehenen Kliniken, die von Hyperthyreosen berichten, welche auch nach kleinsten Jodgaben ausgelöst wurden. In dieser Diskrepanz der Erscheinungen ist die ganze Schwierigkeit des Jodproblems beim Kropf veranschaulicht. Wir wissen nicht wie die Schilddrüse des einzelnen Individuums auf Jod reagiert, da wir über den Mechanismus der Thyroxinbildung noch keinen Leichtsinn haben. Sicher scheint nur eine Beobachtung zu sein, daß das Jodangebot nicht zwangsläufig zu einer vermehrten Thyroxinbildung führt, daß aber ein vermehrtes Jodangebot bei einer an sich normalen Schilddrüse den Mechanismus einer verminderten Thyroxinbildung und Ausschüttung auslösen kann.

Über die Anwendung des Thyreoidins ist zu dem bereits auf S. 702 und oben Anwendung des Thyreoidins unter die Gabe von Thyreoidin bei Entfettungskuren. Gesagten nichts hinzu zuzufügen. Ständige Kontrolle der Herzaktion und des Urins auf Zucker sind die unbedingten Erfordernisse einer Schilddrüsenanwendung. Bei Kretinen und Strumiprigen kann Schilddrüsensubstanz in sehr großen Dosen (täglich 3-0,3 und mehr) ohne Schaden gegeben werden. Jedoch habe ich schon wiederholt beobachtet, daß auch bei Kretinen eine Überdosierung Teilsymptome eines Hyperthyreoidismus auftreten lassen kann.

Die gleiche Vorsicht wie bei Entfettungskuren muß man auch bei der Thyreoidinanwendung zur Entwässerung Ödemkranker betätigen und streng auf hyperthyreotische Zeichen während der Anwendungszeit achten. Es sei noch bemerkt, daß Schilddrüsengabe außer bei diesen beiden Anwendungsgebieten (Entfettung und Entwässerung) bei verschiedenen Zuständen empfohlen wurde. Ein Erfolg ist aber nur in den bereits besprochenen Anwendungsfällen festzustellen gewesen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die weitere Erforschung der in der Schilddrüse gebildeten Substanzen mit der Entdeckung des Thyroxins nicht abgeschlossen ist.

Die vier Nebenschilddrüsen sind selbst in ihren endokrinen Organen (Knochen) in Teil der Ausscheidungserscheinungen, die früher bei Schilddrüsenentfernungen auftraten, sind auf gleichzeitige Mitentfernung von Nebenschilddrüsen zu beziehen (Tetanie, Schichtstar, Erkrankungen der Knochen im 17. Jahre). Die Nebenschilddrüsen stehen in enger Beziehung zum Mineralstoffwechsel. Bei einer durch Nebenschilddrüsenentfernung hervorgerufenen Tetanie finden sich neben den tetanischen Symptomen niedrige Calciumwerte im Blute, das Phosphat-Ion in normaler Konzentration. Über die Theorie der Tetanie s. S. 75. Hier sei nur nochmals wiederholt, daß eine Störung des Säure-Basen-Gleichgewichts im Sinne einer Alkalose nicht die Ursache, sondern nur eine Begleiterscheinung ist. Auch

Die Neben-
schilddrüsen
sind bei
Kropf-
beseitigung

Seitdem durch Baumann¹⁸ der Jodgehalt der Schilddrüse (Jodothyrim) entdeckt war wurde nach genaueren Methoden zur Jodbestimmung in organischen Substanzen neben anorganischem Jod gefahndet. In neuester Zeit hat v. Fellenberg²⁵ ausgedehnte Untersuchungen über den Jodgehalt aller in der belebten und unbelebten Natur vorkommenden Substanzen ausgeführt und eine Mikromethode geschaffen die den Jodgehalt bis zu $\frac{1}{1000} \text{ g} = 1 \gamma$ Jod zu bestimmen

Forscher in seinem besonderen Laboratorium erzielten Analysen durchaus brauchbar und gaben erstmals eine Grundlage zur Beurteilung der Jod- und der Schilddrüsenwirkung

Physiologie

Die Wirkung des Schilddrüsenhormons läßt sich mit zwei Schlagworten charakterisieren. Wirkung auf die Gesamtheit der Verbrennungsvorgänge und Wirkung auf den Wasserwechsel zwischen Blut und Gewebsflüssigkeit. Die Einwirkung auf den Grundumsatz wurde bereits beim Grundumsatz (s. S. 28) besprochen. Hier sei nur nochmals darauf hingewiesen, daß das synthetische Thyroxin ebenfalls auf den Grundumsatz Einfluß hat, daß aber nach unseren Erfahrungen getrocknete Drüse in Gestalt von Thyreoidintabletten meistens wirksamer ist. Wahrscheinlich spielt hier der Komplex der anderen jodhaltigen Substanzen der Schilddrüse deren Konstitution wir noch nicht kennen eine Rolle. Die stoffwechselsteigernde Wirkung des Thyreoidins tritt erst 3–4 Tage nach der Einnahme in F.

Thyreoidin kann aber

werden. Die Dosierung

allmählich bis zu 10 m. g.

des Thyroxins verknüpft sind die Einwirkungen des Thyroxins auf den Kreislauf. Sowohl das Herz als auch die Gefäße werden über den Sympathicus durch das Schilddrüseninkret beeinflußt.

Wasserhaushalt ist von Eppinger²⁶

sehr starke Gewichtsabnahme nach

Wasserverlust. Die Entwässerung

durch Thyreoidin hat bei nephrotischen Ödemen zu guten Erfolgen geführt. Beim Wasserstoffwechsel haben wir bereits auf S. 620 auf diese Eigenschaft des Schilddrüseninkrets hingewiesen und die Theorien erörtert die sich besonders an die Ellingerschen kolloidchemischen Vorstellungen über Entquellung der Eiweißkörper an die diuretische Wirkung des Thyreoidins geknüpft haben.

Das Kropfproblem

Der Kropf d. h. die Vermehrung der Schilddrüsensubstanz ist an sich kein Zeichen einer vermehrten oder verminderten Funktion. Es ist falsch aus der Größe eines Inkretorgans irgend etwas über seine Funktion auszusagen. Dies

nur jodfreies Globulin Jodthyreoglobulin

denen Kolloid vorhanden ist. Der Gehalt an J.

parallel dem Gehalt an Kolloid. Über die Beziehungen des Kolloids zum Thyroxin sind wir noch im unklaren. Nachdem wir aber wissen, daß in dem Kolloid die wirksame Substanz vorgebildet ist und bei Morbus Basedowii meistens nur geringe Kolloidmengen in den derben Strumen vorhanden sind, so ist die Er

Versuche von Radcliffe zeigen auf einen besonderen Zusammenhang von Thymus und Funktion der Nebennierenrinde. Es soll nach Entfernung der Nebennieren eine Regeneration der Thymus eintreten. Die Thymusautolyse soll durch Überfunktion der Nebennierenrinde beschleunigt werden.

Die von den Klinikern und besonders von Rathke entdeckte persistierende Thymus hat wiederholt zur Beobachtung geführt, bei Falsch Veranlassung gegeben (Status thymico lymphaticus) Heile mit sich bringt einen Status thymicus und einen eigentlichen Status thymico lymphaticus. Der letztere sei besonders ausschlaggebend für die Heilbarkeit eines Organismus gegen exogene Noxen. Bisher ist eine therapeutische Verwertung von Thymusextrakt noch nicht systematisch überprüft worden. Es läßt sich aber den Chemoismus des in der Thymus enthaltenen Hormons feststellen.

Die Hypophyse besteht aus mehreren zwischen anatomisch und physiologisch vollständig getrennten Teilen. Im Vorderlappen und dem Hinterlappen. Biedl¹⁰ tritt für die Abtrennung der Thymusdrüsen funktionell getrennten Teilen, der zwischen Vorder- und Hinterlappen liegt und Pars intermedia genannt wird, ein.

Der Vorderlappen der Hypophyse entwickelt sich aus vier Ausbuchtungen der Rachenwand und bildet im Grunde eine gemeinsame Höhle, den pharyngo hypophysären Flossensattel. In ihm dem Ektoderm entstehende und als Vorräum bezeichnete Ausbuchtung bildet die sog. Pars tuberalis, die den Hypophysenstiel in Form der hypophysären und prähypophysären Lappen umgibt, während die zweite ebenfalls ektodermale Bucht, die Rathkesche Tasche die Hauptkammer des Zwischenlappens bildet. Die dritte vom Entoderm stammende Bucht bildet die mittlere Divertikel und die Seeselsche Tasche bilden die Anlage zum vorderen und hinteren Vorderlappen der Hypophyse (Woerdemann¹¹, Brauer¹²). Der Hinterlappen der Hypophyse bildet die Anlage zum Hinterlappen ab.

Mar¹³ und Meigs¹⁴ haben die Krankheit, welche von Pierre zur Erforschung wurde. Bei den Akromegalen der Hypophyse an der Vorderlappen. Später wurde gefunden, daß auch der thyroideale Pankreas mit übermäßiger Unterteilung und übermäßiger Klastenbildung der Akromegalie Überfunktion des Vorderlappens zusammenhängt. Man glaubt, daß eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens in der Wachstumsperiode zu Akromegalie und eine Überfunktion in der Periode des ausgewachsenen Menschen zu Akromegalie führt. Es hat sich aber gezeigt, daß sich beide Formen der Wachstumänderung nicht so scharf trennen lassen, wenigstens die Beobachtungen der Akromegalie in die Periode des Erwachsenen fallen. Andererseits sieht man auch bei ausgewachsenen Riesen mit großer Unterentwicklung meistens unproportioniert große Hände und Füße.

Die Unterfunktion des Vorderlappens führt zum Zwergwuchs. Der hypophysäre Zwerg ist vollständig proportioniert. Er sieht aus, als wenn man einen normal gewachsenen Menschen durch ein Verkleinerungsglas betrachten würde. Daß der Akromegalie entsprechende entgegengesetzte Krankheitsbild die Akromikrie, ist außerordentlich selten.

Auf das Krankheitsbild des Diabetes insipidus ist bei der Beschreibung des Wasserwechsels hingewiesen worden. Dieser Störung des Wasserwechsels liegt als Substrat eine Funktionsänderung des Hinterlappens zugrunde.

Hypophyse
Anatomie

Erkrankungen der
Hypophyse
funktionell u. ihre
klinischen Erfolge
Akromegalia

die Entgiftungstheorie, welche eine Entgiftung methylierter Guanidine durch die Nebenschilddrüse zur Voraussetzung hat, ist nicht erwiesen. Das greifbare Resultat aller Untersuchungen, welche die Erforschung der Wirkung der Nebenschilddrüse zum Ziele hatten, ist die Tatsache, daß der gesamte Mineralstoffwechsel nach Nebenschilddrüsenentfernung verändert ist, und daß die Erniedrigung des Kalkspiegels im Serum als Ausdruck der Veränderung des Gesamtmineralmilieus aufzufassen ist.

Das Inkret der Epithelkörperchen

Collip³⁰ benutzte den niederen Kalkgehalt des Serums nach Nebenschilddrüsenentfernung als Testobjekt, um den Inkretstoff der Nebenschilddrüsen nachzuweisen. Ist in dem zu untersuchenden Extrakt Inkretstoff vorhanden, so gehen die Blutkalkwerte in die Höhe. Gleiche Beobachtungen lassen sich auch bei normalen Tieren, aber in viel stärkerem Grade an parathyreoopriven Tieren erzielen. Collip³⁰ gewann seine Extrakte durch Extrahieren von Ochseneptelkörperchen mit 5proz. Salzsäure in der Hitze. In dem entweißten Extrakt kann das Hormon durch Aussalzen niedergeschlagen werden. Collip und Clark³⁰ nehmen aus diesem Grunde an, daß das Hormon proteinartigen Charakter hat. Über die Natur des Hormons gibt Collip an, daß es die Eigenschaften einer Albumose habe. Die Reinigung geschieht durch Fällung am isoelektrischen Punkt. Trypsin, Pepsin sowie Kochen mit 10proz. HCl oder 5proz. NaOH zerstört das Hormon. Enthält sein

$\frac{1}{100}$ der Dosis bei

5 Stunden einen Anstieg des Überdosierung tritt Hypercalca

korruft Bei macht (Er

brechen, schwere Durchfälle und Atonie). Wir haben auf S. 593 auf ähnliche Symptome hingewiesen, die bei übermäßigen Kalkgaben entstehen. Collip hat ebenfalls durch übermäßige Kalkgaben die gleichen Symptome auslösen können. Bemerkenswert ist die von Collip gefundene Tatsache, daß Fleischfresser dem Nebenschilddrüsenhormon gegenüber viel empfindlicher sind als Pflanzenfresser. Auch die Art der Ernährung scheint für die Wirkungsweise des Hormons nicht gleichgültig zu sein.

Anwendung des Epithelkörperchenhormons

Die Angaben über die Anwendung der Collipsehen Extrakte für die Therapie sind noch sehr dürftig. Erst nach einer umfassenden Prüfung wird die Wirkungsweise und das Anwendungsbezeichnet werden können.

aus der Nebenschilddrüse

nicht auch zu isolieren

Über die Funktion der Thymusdrüse ist man sich noch vollständig im unklaren. Exstirpation der Drüse scheint beim wachsenden Organismus Veränderungen am Skelet zu bedingen. Andere Untersucher (Park und McClure³¹) fanden keine Störungen des Wachstums. Pighini³² glaubt, nach Thymus exstirpation Entwicklungsstörungen des Knochen- und Genitalsystems gefunden zu haben. Bircher³³ sah bei Kindern, denen man wegen Trachealstenose die Thymus mit herausnehmen mußte, eine Störung des Längenwachstums, besonders an den Epiphysen der oberen Extremität. Der außerordentliche Reichtum an Kernsubstanzen des Thymus weist nach einer Richtung, die vielleicht mit der Synthese von Kernsubstanzen im wachsenden Organismus etwas zu tun haben könnte. Aus der Beobachtung, daß mit Eintritt der Geschlechtsreife das Wachstum des Thymus vollständig aufhört, wird ein Zusammenhang der Thymusdrüse mit dem Genitalapparat gefolgert. Paton³⁴ erzielte durch vorsichtige Entfernung des Thymus ein stärkeres Wachstum des Hodens. Auch die Versuche von Riddle und Frey³⁵ und Knipping und Rieder³⁶ weisen in dieser Richtung

Als Testobjekt zur Einstellung von Hinterlappenextrakten wurde in der Testierung Hauptsache die von Dale⁴⁸ gefundene Wirkung auf den isolierten Uterus des Meerschweinchens benutzt. Die Methode wurde von verschiedenen Autoren weiter ausgebaut. Trotzdem ließen sich keine einheitlich wirksamen Präparate erzielen. Man versuchte den Einfluß des Histamins auf den Meerschweinchen uterus in zahlenmäßige Relation zu dem Hypophysenhinterlappenextrakt zu bringen. Diese Methode hat aber sicherlich Bedenken, da das zum Vergleich herangezogene Histamin nichts mit der Hypophysenhinterlappenabsubstanz zu tun hat und nur in seiner Wirkung diesem ähnlich ist.

Man hat auch ein Standardpräparat nach einer bestimmten Methode von Voegtlin⁴² herzustellen und die Extrakte nach diesem Standardpräparat zu testieren versucht (Voegtlin Einheiten) d. h. 1 ccm Hypophysenhinterlappenextrakt hat die gleiche Wirkung wie 0.005 mg eines nach Voegtlin⁴² hergestellten Standardtrockenpulvers. Nach Versuchen von Kastranek Molitor und Pick⁴³ soll die antidiuretische Wirkung der Hypophyse der Wirkung auf den Uterus parallel gehen. Molitor⁴⁴ hat den Diureseversuch am Blasenstielhunde zur quantitativen Auswertung des Extraktes herangezogen.

In neuerer Zeit ist von Hogben und Winton⁵⁵ die Beobachtung daß

indem
dunklere
vorien
g heran

Aus diesen Darlegungen der Testierungsverfahren geht hervor, daß man verschiedene Wirkungen zur Testierung benutzt hat, eine Tatsache, die an und für sich schon bedenklich ist, da man nicht weiß, ob die verschiedenen Wirkungen nicht durch verschiedene hormonale Stoffe ausgelöst werden. Für die diuretische Wirkung und für die Uteruswirkung wäre eine Differenzierung besonders wichtig. Trotz dieser Einstellungsverfahren sind die einzelnen Hinterlappenpräparate noch außer

Die alte Ansicht (Abel⁴⁶) mit verschiedener Wirkung und ist endgültig durch die

orden. Das uterusverregende Prinzip (steigernd) heßen sich durch Extraktion trennen. Die Trennung wurde von O. Kamm⁶¹ (Parke Davis & Co.) noch weitergeführt. Kamm⁶² fällt aus einem schwach sauren Auszug der Hinterlappen die aktiven Prinzipien aus, indem er ihn mit Ammoniumsulfat ansäuert und mit Äther extrahiert. Die ätherische Lösung wird mit Petroläther gefällt. Durch wiederholtes fraktioniertes Umfällen gelang eine große Steigerung der Wirksamkeit. Das pressorische Prinzip wurde

als Vasopressin und Oxytocin in den Handel. Bei Diabetes insipidus wird nur das Vasopressin als wirksam befunden.

Die funktionellen Störungen welche beim Ausfall der Pars intermedia oder wenn man dieses Organ nicht besonders abtrennen will des hinteren Theiles des Vorderlappens zustande kommen sind von Frohlich⁴³ beschrieben worden Auf das Bild des Typus adiposo genitalis (Frohlich) ist bei Besprechung der Fettsucht (s S 41) näher eingegangen Desgleichen auf das Zustandsbild der hypophysären Magerkeit die dem Typus adiposo genitalis Frohlich entgegen gesetzt ist Die Korrelation zwischen Hypophyse und Genitalatrophie besteht in dem gleichen Sinne spricht auch die Beobachtung daß schwangere Frauen nicht allzu selten deutliche akromegale Züge bekommen die sich nach beendeter Schwangerschaft wieder zurückbilden Die neuen Untersuchungen von Zondek und Evans über die Beobachtung der hypophysären Funktionen haben diesen Zusammenhang erwiesen Das Bild der hypophysären Magerkeit das der Hypophysäre Ausfall der gesamten hypophysären Funktionen bezogen Die hypophysäre Störung worauf auch Graubner⁴⁴ hinweist durch eine vollständige Drüsen zustande kommen durch die Störung der Gesamtheit der endokrinen Krankheitsbild mithetbeigt das man nicht nur auf eine hypophysäre sondern auf eine pluriglanduläre Insuffizienz beziehen sollte Der Zusammenhang der Hypophyse mit anderen endokrinen Organen findet auch in sehr vielen klinischen Krankheitsbildern ausgeprägt bei denen man durch Betheilung der äußeren Form des Menschen am besten erkennt welche endokrinen Organe gleichlaufend mit der Hypophysenfunktion gestört sind

Hypophysäre
& nicht ppa

Die Literatur über die Funktion des Hypophysenhinterlappens ist außer ordentlich groß Die Beurteilung solcher Arbeiten wird dadurch besonders erschwert daß bei operativen Eingriffen meist die ganze Hypophyse entfernt wurde Es sei nicht auf die große Reihe dieser Untersuchungen eingegangen sondern nur hervorgehoben daß Exstirpationsversuche bei Tieren ähnliche Krankheitsbilder auszulösen in stande waren als wir sie von der Klinik durch Ausfall der verschiedenen Teile der Hypophyse kennen Es konnten durch Exstirpationsversuche Einwirkungen auf den Wasser und Salzstoffwechsel auf die Diurese (Tschernikoff⁴⁵ Jungmann und Bernhardt⁴⁶) auf das Wachstum und auf den Fettansatz erzielt werden

Sehr bald setzten Versuche ein durch Extrakte der Hypophyse die Hormonwirkung auszulösen Nicht immer wurde bei diesen Versuchen Vorder und Hinterlappen getrennt extrahiert sondern meistens leider Extrakte der gesamten Hypophyse genommen Die meisten Untersuchungen wurden mit Hinterlappenextrakten ausgeführt Die diuretische Wirkung der Hypophysenhinterlappenextrakte ist bereits besprochen (s S 620) Ganz eindeutig ist die Wirkung von Luterus (Dale⁴⁷ Macht⁴⁸) wie am Gefäßstreifen und Darm (Trendelenburg⁴⁹) laßt sich die Wirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes auf die glatte Muskulatur demonstrieren Neuerdings gewinnt auch die Einwirkung des Hypophysenhinterlappenextraktes zur Auslösung einer Callenblusen Kontraktion klinische Bedeutung Die Einwirkung des Gesamthypophysenextraktes auf den Gesamtstoffwechsel ist nicht eindeutig Kestner⁵⁰ und seine Schule glauben daß der Vorderlappen für das Zustandekommen der spezifisch dynamischen Wirkung der Nahrungsstoffe von Bedeutung ist und Ansicht die bereits auf S 27 diskutiert wurde Eine eindeutige Wirkung auf den Grundumsatz konnte bisher von keinem Hypophysenextrakt nach gewiesen werden

in ihrer Wirksamkeit außerordentlich verschieden sind. Beim Diabetes insipidus haben sich tagliche Injektionen von $\frac{1}{2}$ —1 cem Pituitrin bewährt. Das Pituitrin ist in seiner durchschießenden Wirkung allen anderen Präparaten überlegen. Manchmal erlebt man bei Überdosierung starken Leibschmerz (Peristaltikwirkung). Will man eine Einwirkung auf die glatte Muskulatur Uteruskontraktionen erzielen, so ist das Hypophysin Hochst auf die glatte Muskulatur gut.

ersten Arbeiten geholfen. Sie bedienten sich als Testobjekt der wachstumssteigernden Wirkung des Uterus infantiler Kanarienvögel. Auf den Untersuchungen von Stockard und Papanicolaou⁷¹ sowie von Evans und Long⁷² aufbauend, zeigten Allen und Dorsey⁷³ daß die schon von den vorstehenden Autoren beobachtete Scheidenbrunstreaktion an Menschenweibchen auch an Mäusen nachzuweisen sei. Die Amerikaner zeigten daß nicht nur das Scheidenepithel sondern auch das von der Scheide abgesonderte Sekret am ovariellen Rhythmus beteiligt ist. Ein Scheidenabstrich zeigt die Ovarialfunktion an. Während der Brunst baut sich die Uterusschleimhaut und die Scheidenschleimhaut auf. Die obersten verdorrten Zellen stoßen sich in das Scheidenlumen ab, so daß im Scheidensekret der brünstigen Nagetiere eine Menge keratöser scharfrandiger scholliger Gebilde gefunden werden. Ruht die Sexualfunktion zwischen zwei Brunstphasen (Diöstrus) oder fehlt die Sexualfunktion (Kastration) so wird kein charakteristisches Scheidensekret gebildet. Das normale Sekret besteht nur aus Schleim und Leukocyten. Mit diesem Testobjekt das in Amerika Allen Dorsey Test genannt wird hat man einen ausgezeichneten Wegweiser um Lösungen auf ihren Gehalt an brünstforderndem Hormon zu prüfen. Das brünstfordernde oestrische Hormon

ovariellen Phase ist der gelbe
Organismus des Hormons
nicht zwecklos aufgebaute
Blutung aus. Im Corpus

luteum post menstruale ist kein Hormon vorhanden. Das Hormon ist demnach (Zondek⁷⁴) in seiner Produktion an den sekretorischen Apparat im Ovarium streng gebunden. Die Hormonproduktion erfolgt zyklisch. Mensch und Tier verhalten sich gleichartig. Das weibliche Sexualhormon ist den Aufbau der Uterusschleimhaut zur Aufnahme des befruchteten Eies aus. Ist eine Befruchtung erfolgt so hört nicht wie bei der Abstoßung eines unbefruchteten Eies die Hormonproduktion auf, sondern es kommt zu einer Überschwemmung des gesamten Organismus

Die chemische Natur dieser Substanzen kennen wir nicht. Von der uterus wirksamen Substanz (Abel⁵⁰) nimmt man an, daß sie ein Polypeptid ist, da Trypsin ihre Wirksamkeit zerstört. Sie scheint aber nicht so hoch molekular zu sein wie das *Insulin*. Hamm⁵¹ glaubt, daß beide wirksamen Substanzen Basen seien. Dale⁵² gibt folgende Tabelle der Verteilung der wirksamen Substanzen auf die verschiedenen Gewebsarten des Hinterlappens:

P. intermedia	P. neuralis	Wirkung
— (+)	+++	blutdrucksteigernd
— (+)	+++	diuretisch vorübergehend
+	+++	uteruserregend
+	+++	milchabsondernd
+++	+	melanophoraweiternd
		antidiuretisch verlängert bei Diabetes insipidus?
		zuckermobilisierend

Vorderlappen
hormone

In neuester Zeit hat man
rungen dieser Präparate ist
Wachstum jugendlicher

hypophysen durch einen Zeitraum, der sich über ein Jahr erstreckte. Riesenwachstum der Tiere erzielt. Zugleich wurde der Östrus recht selten und ver schwand fast ganz. Im Vorderlappen scheinen ebenfalls zwei verschiedene Hormone vorzukommen: ein wachstumsforderndes Prinzip und ein auf die Ovulation wirkendes Prinzip. Durch Extraktion mit verschieden prozentischem Alkohol lassen sich beide Prinzipien in der Extraktflüssigkeit anreichern. Das auf die Ovulation wirkende Prinzip wird erst durch mehr als 50proz. Alkohol extrahiert. Auch die Hormone des Hypophysenvorderlappens sind nach Evans hochmolekular und noch zersetzlicher als alle anderen Hormone. Das Hypophysenvorderlappenhormon, das auf die Ovulation einwirkt, ist nach Zondek⁵³ und Aschheim⁵⁴ im Harn von Schwangeren enthalten. Diese Autoren haben eine Schwangerschaftsdiagnose darauf gegründet. Es ist ihnen auch gelungen, das Hormon aus dem Harn darzustellen. Bei den Ovarialhormonen wird auf diese Tatsache noch zurückzukommen sein. Das Hormon, welches auf die Melanophoren der Froschhaut einwirkt, scheint hauptsächlich im Vorderlappen vorzukommen. Auch scheinen die Hormone des Vorderlappens durch Korrelation mit Schilddrüse und Pankreas einen Einfluß auf den Kohlenhydrathaushalt zu haben. Gerade diese Eigenschaft des Hypophysenvorderlappens steht noch zur Diskussion.

Über den Wirkungsmechanismus der verschiedenen Hormone der Hirnanhangsdrüse ist man seit der Auffindung gewisser nervöser Zentren im Hypothalamus und im verlängerten Mark, deren Erkrankung ähnliche klinische Erscheinungen auslösen kann wie Hypophysenerkrankungen, nicht vollständig im klaren. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein Teil der Hormone (diuresisemmendes Hormon, pressorisches Hormon) von der Hypophyse aus direkt entlang des Hypophysenstieles zu den Zentralorganen gelangt, so daß die Hypophyse das Inkretorgan und die nervösen Zentren im Hypothalamus das Erfolgsorgan darstellen. Ein Teil der hypophysären Hormone aber (wachstumssteigerndes Prinzip, Stoffwechselprinzip) gehen ins Blut über und dürften erst in Korrelation mit anderen endokrinen Drüsen wirksam werden.

Anwendung der
Hypophysen
hormone

Die Anwendung von Hypophysenpräparaten in der inneren Medizin ist vorläufig noch eine sehr beschränkte, da die im Handel befindlichen Präparate

Brustauslösung 2 Blutungen und 3 "

lutea Zondek⁹⁰ nimmt an daß das

Motor der Sexualfunktion ist Es ist

das geschlechtsunspezifische Sexualhormon Das kommt aus der Keimblase das Brunst
hormon ist das sekundäre Sexualhormon das erst bei der Follikelreifung ent-
steht Zond

Wiese wie b

hormon über

Коричневые

Vorderlände

$\frac{1}{\sqrt{2}} \begin{pmatrix} 1 & i \\ 0 & 1 \end{pmatrix}$

• • •

an denen die Größenausmaße der Genitalen nach Injektion sich wesentlich änderten. Jedoch ist die Wirkung des Vorderlappenhormons auf den weiblichen Organismus viel eindrucksvoller. Die Uteruschläuche werden vergrößert und füllen sich mit Sekret. Follikel und Eier reifen und die Eier gelangen bei den jungen Tieren bis in die Tuben. Corpora lutea treten auf. Auch bei alten, sexuell degenerierten Tieren, die schon monatlange nicht mehr brunstig waren, konnte das Ovarium wieder in Funktion gesetzt werden. Merkwürdig ist der Befund der Injektion von Hypophysenvorderlappenhormon bei graviden Tieren. Während sonst bei der Gravidität die Ovarialfunktion ruht, kommt es nunmehr zur neuen Eireifung und zum Austreten von Eiern in die Tuben des trächtigen Tieres. Große Mengen von Hypophysenvorderlappenhormon injiziert führen zum Absterben des Fötus und zum Abortus.

Über die chemischen Eigenschaften des Hypophysenvorderlappenhormons waren wir sehr wenig. Es ist wasserlöslich und wird in ähnlicher Weise wie das Brauthormon aus dem Schwangerschaftsurin dargestellt. Die Darstellungsmethode des Vorderlappenhormons, welches von der I. G. Farbenindustrie unter dem Namen „Prolan“ in den Handel kommt ist nicht bekannt.

Prolin wird in Tabletten mit 30 Mäuseeinheiten in den Handel gebracht. Die Dosis beträgt zweimal 1 Tablette täglich. Das Indikationsgebiet ist das gleiche wie für das Folliculin, da bei jeder Follikelreifung Brünsthormon entsteht. Auch beim Hypophysenhinterlappenhormon ist die Frage zu diskutieren, die wir beim Folliculin aufgeworfen haben, inwieweit dieses Hormon die übrigen Ausfallerscheinungen der ovariellen Disfunktion zu beheben vermag.

W	Age	Sex	Height	Weight	Temp	Pulse	Respiration	Blood Pressure	Urine	Stool	Other
1	20	M	5' 10"	160	98.6	72	18	120/80	Normal	Normal	Normal
2	22	F	5' 8"	140	98.4	68	16	110/70	Normal	Normal	Normal
3	24	M	6' 0"	180	98.8	74	20	125/85	Normal	Normal	Normal
4	26	F	5' 6"	130	98.2	66	15	105/65	Normal	Normal	Normal
5	28	M	6' 2"	190	99.0	76	22	130/90	Normal	Normal	Normal
6	30	F	5' 4"	120	98.0	64	14	100/60	Normal	Normal	Normal
7	32	M	6' 4"	200	99.2	78	24	135/95	Normal	Normal	Normal
8	34	F	5' 2"	110	97.8	62	13	95/55	Normal	Normal	Normal
9	36	M	6' 6"	210	99.4	80	26	140/100	Normal	Normal	Normal
10	38	F	5' 0"	100	97.6	60	12	90/50	Normal	Normal	Normal
11	40	M	6' 8"	220	99.6	82	28	145/105	Normal	Normal	Normal
12	42	F	4' 10"	90	97.4	58	11	85/45	Normal	Normal	Normal
13	44	M	7' 0"	230	99.8	84	30	150/110	Normal	Normal	Normal
14	46	F	4' 8"	80	97.2	56	10	80/40	Normal	Normal	Normal
15	48	M	7' 2"	240	100.0	86	32	155/115	Normal	Normal	Normal
16	50	F	4' 6"	70	97.0	54	9	75/35	Normal	Normal	Normal
17	52	M	7' 4"	250	100.2	88	34	160/120	Normal	Normal	Normal
18	54	F	4' 4"	60	96.8	52	8	70/30	Normal	Normal	Normal
19	56	M	7' 6"	260	100.4	90	36	165/125	Normal	Normal	Normal
20	58	F	4' 2"	50	96.6	50	7	65/25	Normal	Normal	Normal
21	60	M	7' 8"	270	100.6	92	38	170/130	Normal	Normal	Normal
22	62	F	4' 0"	40	96.4	48	6	60/20	Normal	Normal	Normal
23	64	M	8' 0"	280	100.8	94	40	175/135	Normal	Normal	Normal
24	66	F	3' 10"	30	96.2	46	5	55/15	Normal	Normal	Normal
25	68	M	8' 2"	290	101.0	96	42	180/140	Normal	Normal	Normal
26	70	F	3' 8"	20	96.0	44	4	50/10	Normal	Normal	Normal
27	72	M	8' 4"	300	101.2	98	44	185/145	Normal	Normal	Normal
28	74	F	3' 6"	10	95.8	42	3	45/5	Normal	Normal	Normal
29	76	M	8' 6"	310	101.4	100	46	190/150	Normal	Normal	Normal
30	78	F	3' 4"	5	95.6	40	2	40/0	Normal	Normal	Normal
31	80	M	8' 8"	320	101.6	102	48	195/155	Normal	Normal	Normal
32	82	F	3' 2"	0	95.4	38	1	35/0	Normal	Normal	Normal
33	84	M	9' 0"	330	101.8	104	50	200/160	Normal	Normal	Normal
34	86	F	3' 0"	-5	95.2	36	0	30/0	Normal	Normal	Normal
35	88	M	9' 2"	340	102.0	106	52	205/165	Normal	Normal	Normal
36	90	F	2' 10"	-10	95.0	34	-1	25/0	Normal	Normal	Normal
37	92	M	9' 4"	350	102.2	108	54	210/170	Normal	Normal	Normal
38	94	F	2' 8"	-15	9						

... (4.4), das in manchen wie in vielen Beispielen nicht nur ...

Es ist, während die Keimzellen eine solche nicht besitzen sollen

ing des Vas deferens kommt es zu einer Atrophie der Samen-

1. *Journal of the American Medical Association*, 1997; 277: 1039-1043.

mit Hormon. Wir finden es in der Placenta in so starkem Maße, daß man sogar angenommen hat, die Placenta sei ebenfalls imstande, das Hormon zu produzieren. Der Übertritt von Hormon in das Blut erfolgt in solchen Mengen, daß der Überschuß beim schwangeren Organismus in den Harn entleert wird.

zur Dauerbrunst kommen. Aschheim und Zondek konnten aber nie, trotz dauernder Injektion des Sexualhormons eine Beeinflussung der ovariellen Tätigkeit selbst feststellen. Das Sexualhormon ist nicht imstande, die Eireifung auszulösen. Der Impuls für die Eireifung kommt von einer übergeordneten Drüse, von dem Hypophysenvorderlappen. Auf dieses Hypophysenvorderlappenhormon ist noch weiter unten einzugehen.

Chemische
Eigenschaften

Das oestrogene Hormon ist in Wasser und verdünntem Alkohol löslich. Seine Löslichkeit in Lipoiden wird bezweifelt. Laqueur⁷⁸ schließt aus seiner Dialysierbarkeit, daß es in Wasser nicht kolloidal gelöst ist. Es scheint nach den Analysen stickstofffrei zu sein, da die geringen Mengen Stickstoff wahrscheinlich Verunreinigungen sind. Barger⁷⁹ glaubt, daß es sich um eine hydroaromatische Verbindung handelt mit Hydroxylgruppen. Gegen Säuren und Alkalien ist es relativ beständig. Biuret und Diazoreaktion sind an reineren Präparaten negativ. Handelt es sich tatsächlich um einen hydroaromatischen Körper, so wird die Reindarstellung bei dem guten Test, den man für dieses Hormon hat, sicherlich noch möglich sein. Man glaubte, daß das weibliche Sexualhormon nur in Lipoiden löslich sei. Zondek⁸⁰ wies nach, daß das Sexualhormon sich nur in den Lipoiden anreichert, daß es aber auch in Wasser löslich ist. Beweisend hierfür ist die Löslichkeit im Harn und die Dialysierbarkeit des Hormons.

Vorkommen
außerhalb des
weiblichen Orga-
nismus

Außer im weiblichen Organismus scheint das Brunsthormon auch in pflanzlichen Organen vorzukommen, da man mit Hefeextrakten Scheidenbrunstreaktion auslösen konnte. Man kann das weibliche Brunsthormon auch nicht streng geschlechtsspezifisch nennen, da das Hormon auch in geringer Quantität im Hoden (Fellner⁸¹) nachgewiesen werden konnte, eine besondere Eigentümlichkeit, da angeblich das weibliche Sexualhormon antimasculin wirken soll. Zondek nannte das weibliche Sexualhormon „Folliculin“, Laqueur, Menformon, Parkes Oestrin, Steinach, Progynon⁸².

Anwendung

Die klinische Verwendung wird im wesentlichen Aufgabe des Gynäkologen sein, der mit dem Sexualhormon Menstruation auslösen kann. Inwieweit dem Brunsthormon noch Eigenschaften innewohnen, welche die Ausfallserscheinungen der Menarche und der Menopause beheben können, ist bisher nicht geklärt.

Hypophysen-
vorderlappen-
hormon und
Ovulation

Wir haben gesehen, daß der Impuls für die Ovarialfunktion nicht durch ein Hormon des Ovariums ausgelöst wird. Die endokrine Drüse, welche die Ovarialfunktion auszulösen imstande ist, hat man in der Hypophyse, und zwar in ihrem Vorderlappen erkannt. Implantiert man einem infantilen Tiere geringe Mengen von Hypophysenvorderlappen, so gehen schon innerhalb der nächsten zwei bis drei Tage starke Veränderungen in dem Generationsapparat des infantilen Tieres vor sich. Das infantile Tier wird sexuell reif. Während man mit dem Brunsthormon auch beim kastrierten Tier Brunsterscheinungen auslösen kann, ist natürlich das Hypophysenvorderlappenhormon streng an das Vorhandensein des Ovariums gebunden. Das Vorderlappenhormon bringt den follikulären Apparat zur Reife. Mit der Reifung entsteht sekundär das Folliculin, das an den Genitalorganen die Erscheinungen der Brunst auslöst. Mit dem Hypophysenvorderlappenhormon kann man am Testobjekt drei verschiedenartige Erscheinungen auslösen und feststellen: 1. Follikelreifung, Ovulation und

ware wie die Abelschen Krystalle. Der $\frac{1}{2}$ Gehalt des Präparates von Dingemans und Laqueur ist niedriger als der der Abelschen Krystalle. Die Angaben von Dingemans lassen vorläufig die Angaben von Abel, daß seine Krystalle das wirksame Hormon darstellen, zweifelhaft erscheinen. Aus beiden Untersuchungen geht aber hervor, daß das wirksame Hormon ein hochmolekulares ist. (S. 412)

inaktiviert wird. Da auch Formaldehyd und salpetrige Säure das Insulin inaktivieren, schließt Scott auf die Anwesenheit einer freien Aminogruppe. Bei der Einfachheit und Sicherheit der Blutzuckerbestimmung als Testobjekt für das Insulin ist es wahrscheinlich, daß die chemische Identifizierung noch gelingen wird. (S. 412)

Das Sekretin (S. 66) ist ein Hormon, das von der Darmmucosa (Darmschleimhaut) ausgeschieden wird. Es wirkt auf die Gallendrüse ein und bewirkt die Freisetzung von Gallensäuren. (S. 66)

Das Sekretin hat die Eigenschaften einer Albumose und wird durch Nephelometrie nachgewiesen. (S. 66)

Übermäßige Entwicklung dieser Drüse eine gewöhnliche Frühreife beobachtet. (S. 66)

Die Ergebnisse sind in ihren Ergebnissen sehr zweifelhaft. (S. 66)

Das Cholin (Trimethylxethylammoniumhydroxyd) hat man als Hormon bezeichnet. (S. 66)



der Darmbewegung bezeichnet. Eine viel stärkere Wirkung als das Cholin entfaltet das synthetische Acetylcholin. Auch therapeutisch ist das Cholin als Anregungsmittel der Peristaltik in die klinische Therapie eingeführt worden. (Klee¹⁰⁴) Es scheint aber sehr ungewiß und fraglich, ob man das Cholin als echtes Hormon bezeichnen kann.

geführt jedoch sind die Erfolge sehr zweifelhaft. Nachprüfer wie Hotz⁸⁶ und Payr⁸⁸ sahen überhaupt keine Erfolge, während andere in einzelnen Fällen Besserung der Semilität feststellten. Die theoretischen Grundlagen der Steinach'schen Lehre sind sehr angefochten. Stieve⁸⁷, Harms⁸⁸, Gley⁸⁹, Oslund⁹⁰ haben Einwände gegen den Dualismus der Keimdrüse und der Zwischenzellen, die sich auf einer hormonalen Funktion der Zwischenzelle aufbauen erhoben. Es dürfte recht schwierig sein, dieses Problem anatomisch entscheiden zu wollen. Erwiesen ist nur, daß gewisse Zellen des Hodens innersekretorische Funktionen haben.

Die Hodenextrakte wurden auf ihr wirksames Hormon bei Hähnen ausprobiert, da die sekundären Geschlechtsmerkmale dieser Tiere (Kamme und Federn) ein gutes Testobjekt abgeben. Es ist bisher noch nicht gelungen, einen eindeutig wirkenden Hodenextrakt zu gewinnen. Champy⁹¹, Lipschutz⁹² und andere haben derartige Extrakte hergestellt. Aus Hodenextrakten ist ein kristallisierter Körper (Dudley, Rosenheim und Starling⁹³) dargestellt worden, der Spermin genannt wird. Diese Substanz ist eine Base und hat die Zusammensetzung $C_{10}H_{26}N_4$. Die Konstitutionsermittlung dieses Körpers ergab



Wrede⁹⁴ isolierte das Spermin ebenfalls und konnte die Angabe der englischen Autoren bestätigen. Eine zweite Base von der Zusammensetzung $C_7H_{11}N_3$, die den Namen Spermidin hat, wurde ebenfalls isoliert und auch synthetisiert. Beide Basen haben mit dem Geschlechtshormon nichts zu tun.

Anwendung Die Anwendung von getrockneter Hodensubstanz ist unter verschiedenen Namen gebräuchlich. Alle diese Präparate Testiculin, Hormonum masculine usw. werden per os genommen. Ihre Wirkung ist eine zweifelhafte. Es scheint, daß der wirksame Körper durch die Verdauung leidet.

Insulin Die geschichtliche Erforschung der innersekretorischen Funktion der Langerhans'schen Inseln im Pankreas, die mit v. Mering und Minkowski⁹⁵ anhebt und in der Darstellung des wirksamen Inselextraktes durch Banting und Best⁹⁶ gipfelt, ist bereits auf S. 298 besprochen. Hier sei nur noch auf die neueren

„... durch kurzes Kochen
reich ein kombiniertes
... seine Mitarbeiter zu
wirksamkeit entfaltete
... - - - Präparate

Ahel glaubt nicht, daß von der Adsorption einer „... samkeit“ hervorgerufen ist, der wirksame Körper bloß an die Krystalle adsorbiert ist, da die Krystallisation durch Eindunsten aus Wasser erfolgt durch Erwärmen und Abkühlen den verschiedensten Aminosäuren

Tyrosin sind hauptsächlich vorhanden. Die Krystalle geben keine Indol- und Phosphor und Tryptophan, dagegen ist Buret und Ninyhydrin sowie Millon reaktion positiv. Der freie Ammostickstoff nach van Slyke beträgt nur 1%. Die Krystalle sind linksdrehend, ihre Drehung wechselt nach dem Lösungsmittel. Dingemans⁹⁸ berichtet aus dem Laboratorium von E. Laqueur in Amsterdam über die Darstellung eines amorphen Insulins, das dreimal so wirksam

- [illegible]

Tabelle I (Fortsetzung)

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
64	947	948	949	951	952	953	955	956	958	959
65	960	962	963	964	966	967	969	970	971	973
66	974	975	977	978	980	981	982	984	985	986
67	988	989	991	992	993	995	996	997	999	1000
68	1002	1003	1004	1006	1007	1008	1010	1011	1013	1014
69	1015	1017	1018	1019	1021	1022	1024	1025	1026	1028
70	1029	1030	1032	1033	1035	1036	1037	1039	1040	1041
71	1043	1044	1046	1047	1048	1049	1051	1052	1054	1055
72	1057	1059	1059	1061	1062	1063	1064	1066	1068	1069
73	1070	1072	1073	1074	1076	1077	1079	1080	1081	1083
74	1084	1085	1087	1088	1090	1091	1092	1094	1095	1096
75	1098	1099	1101	1102	1103	1105	1106	1107	1109	1110
76	1112	1113	1114	1116	1117	1118	1120	1121	1123	1124
77	1125	1127	1128	1129	1131	1132	1134	1135	1136	1138
78	1139	1140	1142	1143	1145	1146	1147	1149	1150	1151
79	1153	1154	1156	1157	1158	1159	1161	1162	1164	1165
80	1167	1168	1169	1171	1172	1173	1175	1176	1178	1179
81	1180	1182	1183	1184	1186	1187	1189	1190	1191	1193
82	1194	1195	1197	1198	1200	1201	1202	1204	1205	1206
83	1208	1209	1211	1212	1213	1215	1216	1217	1219	1220
84	1222	1223	1224	1226	1227	1228	1230	1231	1233	1234
85	1235	1237	1238	1239	1241	1242	1244	1245	1246	1248
86	1249	1250	1252	1253	1255	1256	1257	1259	1260	1261
87	1263	1264	1266	1267	1268	1270	1271	1272	1274	1275
88	1277	1278	1279	1281	1282	1284	1285	1286	1288	1289
89	1290	1292	1293	1294	1296	1297	1299	1300	1301	1303
90	1304	1305	1307	1308	1310	1311	1312	1314	1315	1316
91	1318	1319	1321	1322	1323	1324	1326	1327	1329	1330
92	1332	1333	1334	1336	1337	1339	1340	1341	1343	1344
93	1345	1347	1348	1349	1351	1352	1354	1355	1356	1358
94	1359	1360	1362	1363	1365	1366	1367	1369	1370	1371
95	1373	1374	1376	1377	1378	1380	1381	1383	1384	1385
96	1387	1388	1389	1391	1392	1394	1397	1398	1399	1400
97	1402	1403	1405	1406	1407	1409	1410	1411	1413	1414
98	1416	1418	1419	1421	1422	1424	1425	1427	1428	1429
99	1431	1432	1434	1435	1437	1438	1440	1441	1443	1444
100	1446	1448	1449	1451	1452	1454	1455	1457	1458	1459
101	1461	1463	1464	1466	1467	1469	1470	1472	1473	1474
102	1476	1478	1479	1481	1482	1484	1485	1487	1488	1489
103	1491	1493	1494	1496	1497	1499	1500	1501	1503	1504
104	1506	1508	1509	1511	1512	1514	1515	1517	1519	1520
105	1522	1524	1525	1527	1528	1530	1531	1533	1534	1535
106	1537	1539	1541	1542	1544	1545	1547	1548	1550	1551
107	1553	1555	1556	1558	1559	1561	1562	1564	1565	1567
108	1569	1571	1572	1574	1575	1577	1579	1580	1582	1583
109	1585	1587	1588	1590	1591	1593	1594	1596	1597	1599
110	1601	1603	1604	1606	1607	1609	1610	1612	1613	1615
111	1617	1619	1621	1622	1624	1625	1627	1628	1630	1631
112	1633	1635	1636	1638	1639	1641	1642	1644	1645	1647
113	1649	1651	1652	1654	1655	1657	1658	1660	1661	1663
114	1665	1667	1668	1670	1671	1673	1674	1676	1677	1679
115	1681	1683	1684	1686	1687	1689	1690	1692	1693	1695
116	1697	1699	1701	1702	1704	1705	1707	1708	1710	1711
117	1713	1715	1716	1718	1719	1721	1722	1724	1725	1727
118	1729	1731	1732	1734	1735	1737	1738	1740	1741	1743
119	1745	1747	1748	1750	1751	1753	1754	1756	1757	1759
120	1761	1763	1764	1766	1767	1769	1770	1772	1773	1775
121	1777	1779	1781	1782	1784	1785	1787	1788	1790	1791
122	1793	1795	1796	1798	1799	1801	1802	1804	1805	1807
123	1809	1811	1812	1814	1815	1817	1818	1820	1821	1823
124	1825	1827	1828	1830	1831	1833	1834	1836	1837	1839
125	1841	1843	1844	1846	1847	1849	1850	1852	1853	1855
126	1857	1859	1860	1862	1863	1865	1866	1868	1869	1871
127	1873	1875	1876	1878	1879	1881	1882	1884	1885	1887
128	1889	1891	1892	1894	1895	1897	1898	1900	1901	1903
129	1905	1907	1908	1910	1911	1913	1914	1916	1917	1919
130	1921	1923	1924	1926	1927	1929	1930	1932	1933	1935
131	1937	1939	1940	1942	1943	1945	1946	1948	1949	1951
132	1953	1955	1956	1958	1959	1961	1962	1964	1965	1967
133	1969	1971	1972	1974	1975	1977	1978	1980	1981	1983
134	1985	1987	1988	1990	1991	1993	1994	1996	1997	1999
135	2001	2003	2004	2006	2007	2009	2010	2012	2013	2015
136	2017	2019	2020	2022	2023	2025	2026	2028	2029	2031
137	2033	2035	2036	2038	2039	2041	2042	2044	2045	2047
138	2049	2051	2052	2054	2055	2057	2058	2060	2061	2063
139	2065	2067	2068	2070	2071	2073	2074	2076	2077	2079
140	2081	2083	2084	2086	2087	2089	2090	2092	2093	2095
141	2097	2099	2100	2102	2103	2105	2106	2108	2109	2111
142	2113	2115	2116	2118	2119	2121	2122	2124	2125	2127
143	2129	2131	2132	2134	2135	2137	2138	2140	2141	2143
144	2145	2147	2148	2150	2151	2153	2154	2156	2157	2159
145	2161	2163	2164	2166	2167	2169	2170	2172	2173	2175
146	2177	2179	2180	2182	2183	2185	2186	2188	2189	2191
147	2193	2195	2196	2198	2199	2201	2202	2204	2205	2207
148	2209	2211	2212	2214	2215	2217	2218	2220	2221	2223
149	2225	2227	2228	2230	2231	2233	2234	2236	2237	2239
150	2241	2243	2244	2246	2247	2249	2250	2252	2253	2255
151	2257	2259	2260	2262	2263	2265	2266	2268	2269	2271
152	2273	2275	2276	2278	2279	2281	2282	2284	2285	2287
153	2289	2291	2292	2294	2295	2297	2298	2300	2301	2303
154	2305	2307	2308	2310	2311	2313	2314	2316	2317	2319
155	2321	2323	2324	2326	2327	2329	2330	2332	2333	2335
156	2337	2339	2340	2342	2343	2345	2346	2348	2349	2351
157	2353	2355	2356	2358	2359	2361	2362	2364	2365	2367
158	2369	2371	2372	2374	2375	2377	2378	2380	2381	2383
159	2385	2387	2388	2390	2391	2393	2394	2396	2397	2399
160	2401	2403	2404	2406	2407	2409	2410	2412	2413	2415
161	2417	2419	2420	2422	2423	2425	2426	2428	2429	2431
162	2433	2435	2436	2438	2439	2441	2442	2444	2445	2447
163	2449	2451	2452	2454	2455	2457	2458	2460	2461	2463
164	2465	2467	2468	2470	2471	2473	2474	2476	2477	2479
165	2481	2483	2484	2486	2487	2489	2490	2492	2493	2495
166	2497	2499	2500	2502	2503	2505	2506	2508	2509	2511
167	2513	2515	2516	2518	2519	2521	2522	2524	2525	2527
168	2529	2531	2532	2534	2535	2537	2538	2540	2541	2543
169	2545	2547	2548	2550	2551	2553	2554	2556	2557	2559
170	2561	2563	2564	2566	2567	2569	2570	2572	2573	2575
171	2577	2579	2580	2582	2583	2585	2586	2588	2589	2591
172	2593	2595	2596	2598	2599	2601	2602	2604	2605	2607
173	2609	2611	2612	2614	2615	2617	2618	2620	2621	2623
174	2625	2627	2628	2630	2631	2633	2634	2636	2637	2639
175	2641	2643	2644	2646	2647	2649	2650	2652	2653	2655
176	2657	2659	2660	2662	2663	2665	2666	2668	2669	2671
177	2673	2675	2676	2678	2679	2681	2682	2684	2685	2687
178	2689	2691	2692	2694	2695	2697	2698	2700	2701	2703
179	2705	2707	2708	2710	2711	2713	2714	2716	2717	2719
180	2721	2723	2724	2726	2727	2729	2730	2732	2733	2735
181	2737	2739	2740	2742	2743	2745	2746	2748	2749	2751
182	2753	2755	2756	2758	2759	2761	2762	2764	2765	2767

XVI. Anhang.

Tabellen zur Berechnung der normalen Wärmeproduktion

Nach Harris Benedict

Carnegie Inst Washington Publ 279 253ff (1919)

Aus E. Grafe Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen S 846ff München J F Bergmann 1923

Erläuterungen

Die Tabellen gelten für den Grundumsatz bei Erwachsenen im Alter von 21—70 Jahren mit Gewichten von 25—124 kg und Körperlängen von 151—200 cm. Die Tabellen I und II geben die Daten für Männer, die Tabellen III und IV die für Frauen an.

Bei der durch Gewicht addiert für Frauen)

Tabelle I

Voraussagetabellen für den normalen Grundumsatz des Mannes
Faktor für das Körpergewicht

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
25	410	412	413	414	416	417	419	420	421	423
26	424	425	427	428	430	431	432	434	435	436
27	438	439	441	442	443	445	446	447	449	450
28	452	453	454	456	457	458	460	461	463	464
29	465	467	468	469	471	472	474	475	476	478
30	479	480	482	483	485	486	487	489	490	491
31	493	494	496	497	498	500	501	502	504	505
32	507	508	509	511	512	513	515	516	518	519
33	520	522	523	524	526	527	529	530	531	533
34	534	535	537	538	540	541	542	544	545	546
35	548	549	551	552	553	555	556	557	559	560
36	562	563	564	566	567	568	570	571	573	574
37	575	577	578	579	581	582	584	585	586	588
38	589	590	592	593	595	596	597	599	600	601
39	603	604	606	607	608	610	611	612	614	615
40	617	618	619	621	622	623	625	626	628	629
41	630	632	633	634	636	637	639	640	641	643
42	644	645	647	648	650	651	652	654	655	656
43	658	659	661	662	663	665	666	667	669	670
44	672	673	674	676	677	678	680	681	683	684
45	685	687	688	689	691	692	694	695	696	698
46	699	700	702	703	705	706	707	709	710	711
47	713	714	716	717	718	720	721	722	724	725
48	727	728	729	731	732	733	735	736	738	739
49	740	742	743	744	746	747	749	750	751	753
50	754	755	757	758	760	761	762	764	765	766
51	768	769	771	772	773	775	776	777	779	780
52	782	783	784	786	787	788	790	791	793	794
53	795	797	798	799	801	802	804	805	806	808
54	809	810	812	813	815	816	817	819	820	821
55	823	824	826	827	828	830	831	832	834	835
56	837	838	839	841	842	843	845	846	848	849
57	850	852	853	854	856	857	859	860	861	863
58	864	865	867	868	870	871	872	874	875	876
59	878	879	881	882	883	885	886	887	889	890
60	892	893	894	896	897	898	900	901	903	904
61	905	907	908	909	911	912	914	915	916	918
62	919	920	922	923	925	926	927	929	930	931
63	933	934	936	937	938	940	941	942	944	945

normalen Grundumsatz des Mannes
und Körperlänge

2	3	35	36	3	3	3	4	4	43	44	45
533	5 6	519	512	506	499	4	48	4 9	4	4 20	4 9
538	531	524	517	511	504	49	4 8	4 81	4	4 0	4 3
543	536	520	512	506	499	48	4 9	4 89	4 9	4 5	4 64
548	541	534	527	521	514	50	4 9	4 91	4 8	4 8	4 73
553	546	539	532	525	518	51	50	4 93	4 9	4 8	4 7
558	551	544	537	530	523	52	51	4 95	4 9	4 9	4 8
563	556	549	542	535	528	53	52	4 97	4 9	4 9	4 8
568	561	554	547	540	533	54	53	4 99	4 9	4 9	4 8
573	566	559	552	545	538	55	54	5 0	5 0	5 0	4 9
578	571	564	557	550	543	56	55	5 0	5 0	5 0	4 9
583	576	569	562	555	548	57	56	5 0	5 0	5 0	4 9
588	581	574	567	560	553	58	57	5 0	5 0	5 0	4 9
593	586	579	572	565	558	59	58	5 0	5 0	5 0	4 9
598	591	584	577	570	563	60	59	5 0	5 0	5 0	4 9
603	596	589	582	575	568	61	60	5 0	5 0	5 0	4 9
608	601	594	587	580	573	62	61	5 0	5 0	5 0	4 9
613	606	599	592	585	578	63	62	5 0	5 0	5 0	4 9
618	611	604	597	590	583	64	63	5 0	5 0	5 0	4 9
623	616	609	602	595	588	65	64	5 0	5 0	5 0	4 9
628	621	614	607	600	593	66	65	5 0	5 0	5 0	4 9
633	626	619	612	605	598	67	66	5 0	5 0	5 0	4 9
638	631	624	617	610	603	68	67	5 0	5 0	5 0	4 9
643	636	629	622	615	608	69	68	5 0	5 0	5 0	4 9
648	641	634	627	620	613	70	69	5 0	5 0	5 0	4 9
653	646	639	632	625	618	71	70	5 0	5 0	5 0	4 9
658	651	644	637	630	623	72	71	5 0	5 0	5 0	4 9
663	656	649	642	635	628	73	72	5 0	5 0	5 0	4 9
668	661	654	647	640	633	74	73	5 0	5 0	5 0	4 9
673	666	659	652	645	638	75	74	5 0	5 0	5 0	4 9
678	671	664	657	650	643	76	75	5 0	5 0	5 0	4 9
683	676	669	662	655	648	77	76	5 0	5 0	5 0	4 9
688	681	674	667	660	653	78	77	5 0	5 0	5 0	4 9
693	686	679	672	665	658	79	78	5 0	5 0	5 0	4 9
698	691	684	677	670	663	80	79	5 0	5 0	5 0	4 9
703	696	689	682	675	668	81	80	5 0	5 0	5 0	4 9
708	701	694	687	680	673	82	81	5 0	5 0	5 0	4 9
713	706	699	692	685	678	83	82	5 0	5 0	5 0	4 9
718	711	704	697	690	683	84	83	5 0	5 0	5 0	4 9
723	716	709	702	695	688	85	84	5 0	5 0	5 0	4 9
728	721	714	707	700	693	86	85	5 0	5 0	5 0	4 9
733	726	719	712	705	698	87	86	5 0	5 0	5 0	4 9
738	731	724	717	710	703	88	87	5 0	5 0	5 0	4 9
743	736	729	722	715	708	89	88	5 0	5 0	5 0	4 9
748	741	734	727	720	713	90	89	5 0	5 0	5 0	4 9
753	746	739	732	725	718	91	90	5 0	5 0	5 0	4 9
758	751	744	737	730	723	92	91	5 0	5 0	5 0	4 9
763	756	749	742	735	728	93	92	5 0	5 0	5 0	4 9
768	761	754	747	740	733	94	93	5 0	5 0	5 0	4 9
773	766	759	752	745	738	95	94	5 0	5 0	5 0	4 9
778	771	764	757	750	743	96	95	5 0	5 0	5 0	4 9
783	776	769	762	755	748	97	96	5 0	5 0	5 0	4 9
788	781	774	767	760	753	98	97	5 0	5 0	5 0	4 9
793	786	779	772	765	758	99	98	5 0	5 0	5 0	4 9
798	791	784	777	770	763	100	99	5 0	5 0	5 0	4 9

Tabelle II Voraussagetabellen für den
Faktor für Alter

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
151	614	607	600	593	587	580	573	566	560	553	546	539
152	619	612	605	598	592	585	578	571	565	558	551	544
153	624	617	610	603	597	590	583	576	570	563	556	549
154	629	622	615	608	602	595	588	581	575	568	561	554
155	634	627	620	613	607	600	593	586	580	573	566	559
156	639	632	625	618	612	605	598	591	585	578	571	564
157	644	637	630	623	617	610	603	596	590	583	576	569
158	649	642	635	628	622	615	608	601	595	588	581	574
159	654	647	640	633	627	620	613	606	600	593	586	579
160	659	652	645	638	632	625	618	611	605	598	591	584
161	664	657	650	643	637	630	623	616	610	603	596	589
162	669	662	655	648	642	635	628	621	615	608	601	594
163	674	667	660	653	647	640	633	626	620	613	606	599
164	679	672	665	658	652	645	638	631	625	618	611	604
165	684	677	670	663	657	650	643	636	630	623	616	609
166	689	682	675	668	662	655	648	641	635	628	621	614
167	694	687	680	673	667	660	653	646	640	633	626	619
168	699	692	685	678	672	665	658	651	645	638	631	624
169	704	697	690	683	677	670	663	656	650	643	636	629
170	709	702	695	688	682	675	668	661	655	648	641	634
171	714	707	700	693	687	680	673	666	660	653	646	639
172	719	712	705	698	692	685	678	671	665	658	651	644
173	724	717	710	703	697	690	683	676	670	663	656	649
174	729	722	715	708	702	695	688	681	675	668	661	654
175	734	727	720	713	707	700	693	686	680	673	666	659
176	739	732	725	718	712	705	698	691	685	678	671	664
177	744	737	730	723	717	710	703	696	690	683	676	669
178	749	742	735	728	722	715	708	701	695	688	681	674
179	754	747	740	733	727	720	713	706	700	693	686	679
180	759	752	745	738	732	725	718	711	705	698	691	684
181	764	757	750	743	737	730	723	716	710	703	696	689
182	769	762	755	748	742	735	728	721	715	708	701	694
183	774	767	760	753	747	740	733	726	720	713	706	699
184	779	772	765	758	752	745	738	731	725	718	711	704
185	784	777	770	763	757	750	743	736	730	723	716	709
186	789	782	775	768	762	755	748	741	735	728	721	714
187	794	787	780	773	767	760	753	746	740	733	726	719
188	799	792	785	779	772	765	758	751	745	738	731	724
189	804	797	790	784	777	770	763	756	750	743	736	729
190	809	802	795	788	782	775	768	761	755	748	741	734
191	814	807	800	794	787	780	773	766	760	753	746	739
192	819	812	805	799	792	785	778	771	765	758	751	744
193	824	817	810	804	797	790	783	776	770	763	756	749
194	829	822	815	809	802	795	788	781	775	768	761	754
195	834	827	820	814	807	800	793	787	780	773	766	759
196	839	832	825	819	812	805	798	792	785	778	771	764
197	844	837	830	824	817	810	803	797	790	783	776	769
198	849	842	835	829	822	815	808	802	795	788	781	774
199	854	847	840	834	827	820	813	807	800	793	786	779
200	859	852	845	839	832	825	818	812	805	798	791	785

(Fortsetzung)

und Körperlänge beim Manne

58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
364	337	350	343	337	330	324	316	310	303	296	290	283
369	302	355	349	342	335	328	321	315	308	301	294	288
374	367	360	353	347	340	333	326	320	313	306	299	292
379	372	365	358	352	345	338	331	325	318	311	304	297
384	377	370	363	357	350	343	336	330	323	316	309	302
389	382	375	368	362	355	348	341	335	328	321	314	308
394	387	380	373	367	360	353	346	340	333	326	319	313
399	392	385	378	372	365	358	351	345	338	331	324	318
404	397	390	383	377	370	363	356	350	343	336	329	323
409	402	395	388	382	375	368	361	355	348	341	334	328
414	407	400	393	387	380	373	366	360	353	346	339	333
419	412	405	398	392	385	378	371	365	358	351	344	338
424	417	410	403	397	390	383	376	370	363	356	349	343
429	422	415	408	402	395	388	381	375	368	361	354	348
434	427	420	413	407	400	393	386	380	373	366	359	353
439	432	425	418	412	405	398	391	385	378	371	364	358
444	437	430	423	417	410	403	396	390	383	376	369	363
449	442	435	428	422	415	408	401	395	388	381	374	368
454	447	440	433	427	420	413	406	400	393	386	379	373
459	452	445	438	432	425	418	411	405	398	391	384	378
464	457	450	443	437	430	423	416	410	403	396	389	383
469	462	455	448	442	435	428	421	415	408	401	394	388
474	467	460	453	447	440	433	426	420	413	406	399	393
479	472	465	458	452	445	438	431	425	418	411	404	398
484	477	470	463	457	450	443	436	430	423	416	409	403
489	482	475	468	462	455	448	441	435	428	421	414	408
494	487	480	473	467	460	453	446	440	433	426	419	413
499	492	485	478	472	465	458	451	445	438	431	424	418
504	497	490	483	477	470	463	456	450	443	436	429	423
509	502	495	488	482	475	468	461	455	448	441	434	428
514	507	500	493	487	480	473	466	460	453	446	439	433
519	512	505	498	492	485	478	471	465	458	451	444	438
524	517	510	503	497	490	483	476	470	463	456	449	443
529	522	515	508	502	495	488	481	475	468	461	454	448
534	527	520	513	507	500	493	486	480	473	466	459	453
539	532	525	518	512	505	498	491	485	478	471	464	458
544	537	530	523	517	510	503	496	490	483	476	469	463
549	542	535	528	522	515	508	501	495	488	481	474	468
554	547	540	533	527	520	513	506	500	493	486	479	473
559	552	545	538	532	525	518	511	505	498	491	484	478
564	557	550	543	537	530	523	516	510	503	496	489	483
569	562	555	548	542	535	528	521	515	508	501	494	488
574	567	560	553	547	540	533	526	520	513	506	499	493
579	572	565	558	552	545	538	531	525	518	511	504	498
584	577	570	563	557	550	543	536	530	523	516	509	503
589	582	575	568	562	555	548	541	535	528	521	514	508
594	587	580	573	567	560	553	546	540	533	526	519	513
599	592	585	578	572	565	558	551	545	538	531	524	518
604	597	590	583	577	570	563	556	550	543	536	529	523
609	602	595	588	582	575	568	561	555	548	541	534	528

Tabelle II
Faktor für Alter

	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
151	445	438	431	425	418	411	404	397	391	384	377	370
152	450	443	436	430	423	416	409	402	396	389	382	375
153	455	448	441	435	428	421	414	407	401	394	387	380
154	460	453	446	440	433	426	419	412	406	399	392	385
155	465	458	451	445	438	431	424	417	411	404	397	390
156	470	463	456	450	443	436	429	422	416	409	402	395
157	475	468	461	455	448	441	434	428	421	414	407	400
158	480	473	466	460	453	446	439	433	426	419	412	405
159	485	478	471	465	458	451	444	438	431	424	417	410
160	490	483	476	470	463	456	449	443	436	429	422	415
161	495	488	481	475	468	461	454	448	441	434	427	420
162	500	493	486	480	473	466	459	453	446	439	432	425
163	505	498	491	485	478	471	464	458	451	444	437	431
164	510	503	496	490	483	476	469	463	456	449	442	436
165	515	508	501	495	488	481	474	468	461	454	447	441
166	520	513	506	500	493	486	479	473	466	459	452	446
167	525	518	511	505	498	491	484	478	471	464	457	451
168	530	523	516	510	503	496	489	483	476	469	462	456
169	535	528	521	515	508	501	494	488	481	474	467	461
170	540	533	526	520	513	506	499	493	486	479	472	466
171	545	538	531	525	518	511	504	498	491	484	477	471
172	550	543	536	530	523	516	509	503	496	489	482	476
173	555	548	541	535	528	521	514	508	501	494	487	481
174	560	553	546	540	533	526	519	513	506	499	492	486
175	565	558	551	545	538	531	524	518	511	504	497	491
176	570	563	556	550	543	536	529	523	516	509	502	496
177	575	568	561	555	548	541	534	528	521	514	507	501
178	580	573	566	560	553	546	539	533	526	519	512	506
179	585	578	571	565	558	551	544	538	531	524	517	511
180	590	583	576	570	563	556	549	543	536	529	522	516
181	595	588	581	575	568	561	554	548	541	534	527	521
182	600	593	586	580	573	566	559	553	546	539	532	526
183	605	598	591	585	578	571	564	558	551	544	537	531
184	610	603	596	590	583	576	569	563	556	549	542	536
185	615	608	601	595	588	581	574	568	561	554	547	541
186	620	613	606	600	593	586	579	573	566	559	552	546
187	625	618	611	605	598	591	584	578	571	564	557	551
188	630	623	616	610	603	596	589	583	576	569	562	556
189	635	628	621	615	608	601	594	588	581	574	567	561
190	640	633	626	620	613	606	599	593	586	579	572	566
191	645	638	631	625	618	611	604	598	591	584	577	571
192	650	643	636	630	623	616	609	603	596	589	582	576
193	655	648	641	635	628	621	614	608	601	594	587	581
194	660	653	646	640	633	626	619	613	606	599	592	586
195	665	658	651	645	638	631	624	617	611	604	597	591
196	670	663	656	650	643	636	629	623	616	609	602	596
197	675	668	661	655	648	641	634	628	621	614	607	601
198	680	673	666	660	653	646	639	633	626	619	612	606
199	685	678	671	665	658	651	644	638	631	624	617	611
200	690	683	676	670	663	656	649	643	636	629	622	616

Tabelle III (Fortsetzung)

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
74	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372
75	1372	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381
76	1382	1383	1384	1385	1386	1387	1388	1389	1390	1391
77	1391	1392	1393	1394	1395	1396	1397	1398	1399	1400
78	1401	1402	1403	1404	1405	1406	1407	1408	1409	1410
79	1411	1412	1413	1414	1415	1416	1417	1418	1419	1420
80	1420	1421	1422	1423	1424	1425	1426	1427	1428	1429
81	1430	1431	1432	1433	1434	1435	1436	1437	1438	1439
82	1439	1440	1441	1442	1443	1444	1445	1446	1447	1448
83	1449	1450	1451	1452	1453	1454	1455	1456	1457	1458
84	1459	1460	1461	1462	1463	1464	1465	1466	1467	1468
85	1469	1470	1471	1472	1473	1474	1475	1476	1477	1478
86	1479	1480	1481	1482	1483	1484	1485	1486	1487	1488
87	1489	1490	1491	1492	1493	1494	1495	1496	1497	1498
88	1499	1500	1501	1502	1503	1504	1505	1506	1507	1508
89	1509	1510	1511	1512	1513	1514	1515	1516	1517	1518
90	1519	1520	1521	1522	1523	1524	1525	1526	1527	1528
91	1529	1530	1531	1532	1533	1534	1535	1536	1537	1538
92	1539	1540	1541	1542	1543	1544	1545	1546	1547	1548
93	1549	1550	1551	1552	1553	1554	1555	1556	1557	1558
94	1559	1560	1561	1562	1563	1564	1565	1566	1567	1568
95	1569	1570	1571	1572	1573	1574	1575	1576	1577	1578
96	1579	1580	1581	1582	1583	1584	1585	1586	1587	1588
97	1589	1590	1591	1592	1593	1594	1595	1596	1597	1598
98	1599	1600	1601	1602	1603	1604	1605	1606	1607	1608
99	1609	1610	1611	1612	1613	1614	1615	1616	1617	1618
100	1619	1620	1621	1622	1623	1624	1625	1626	1627	1628
101	1629	1630	1631	1632	1633	1634	1635	1636	1637	1638
102	1639	1640	1641	1642	1643	1644	1645	1646	1647	1648
103	1649	1650	1651	1652	1653	1654	1655	1656	1657	1658
104	1659	1660	1661	1662	1663	1664	1665	1666	1667	1668
105	1669	1670	1671	1672	1673	1674	1675	1676	1677	1678
106	1679	1680	1681	1682	1683	1684	1685	1686	1687	1688
107	1689	1690	1691	1692	1693	1694	1695	1696	1697	1698
108	1699	1700	1701	1702	1703	1704	1705	1706	1707	1708
109	1709	1710	1711	1712	1713	1714	1715	1716	1717	1718
110	1719	1720	1721	1722	1723	1724	1725	1726	1727	1728
111	1729	1730	1731	1732	1733	1734	1735	1736	1737	1738
112	1739	1740	1741	1742	1743	1744	1745	1746	1747	1748
113	1749	1750	1751	1752	1753	1754	1755	1756	1757	1758
114	1759	1760	1761	1762	1763	1764	1765	1766	1767	1768
115	1769	1770	1771	1772	1773	1774	1775	1776	1777	1778
116	1779	1780	1781	1782	1783	1784	1785	1786	1787	1788
117	1789	1790	1791	1792	1793	1794	1795	1796	1797	1798
118	1799	1800	1801	1802	1803	1804	1805	1806	1807	1808
119	1809	1810	1811	1812	1813	1814	1815	1816	1817	1818
120	1819	1820	1821	1822	1823	1824	1825	1826	1827	1828
121	1829	1830	1831	1832	1833	1834	1835	1836	1837	1838
122	1839	1840	1841	1842	1843	1844	1845	1846	1847	1848
123	1849	1850	1851	1852	1853	1854	1855	1856	1857	1858
124	1859	1860	1861	1862	1863	1864	1865	1866	1867	1868

Tabelle III

Voraussagetabellen für den normalen Grundumsatz der Frau

Faktor für das Körpergewicht

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
25	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903
26	904	905	906	907	908	909	909	910	911	912
27	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922
28	923	924	925	926	927	928	929	930	931	931
29	932	933	934	935	936	937	938	939	940	941
30	942	943	944	945	946	947	948	949	950	951
31	952	953	953	954	955	956	957	958	959	960
32	961	962	963	964	965	966	967	968	969	970
33	971	972	973	974	975	975	976	977	978	979
34	980	981	982	983	984	985	986	987	988	989
35	990	991	992	993	994	995	996	997	997	998
36	999	1000	1001	1002	1003	1004	1005	1006	1007	1008
37	1009	1010	1011	1012	1013	1014	1015	1016	1017	1018
38	1019	1019	1020	1021	1022	1023	1024	1025	1026	1027
39	1028	1029	1030	1031	1032	1033	1034	1035	1036	1037
40	1038	1039	1040	1041	1041	1042	1043	1044	1045	1046
41	1047	1048	1049	1050	1051	1052	1053	1054	1055	1056
42	1057	1058	1059	1060	1061	1062	1063	1063	1064	1065
43	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072	1073	1074	1075
44	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082	1083	1084	1084
45	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092	1093	1094
46	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102	1103	1104
47	1105	1106	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112	1113
48	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122	1123
49	1124	1125	1126	1127	1128	1128	1129	1130	1131	1132
50	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142
51	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1150	1151
52	1152	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161
53	1162	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171
54	1172	1172	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180
55	1181	1182	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190
56	1191	1192	1193	1194	1194	1195	1196	1197	1198	1199
57	1200	1201	1202	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209
58	1210	1211	1212	1213	1214	1215	1216	1216	1217	1218
59	1219	1220	1221	1222	1223	1224	1225	1226	1227	1228
60	1229	1230	1231	1232	1233	1234	1235	1236	1237	1238
61	1238	1239	1240	1241	1242	1243	1244	1245	1246	1247
62	1248	1249	1250	1251	1252	1253	1254	1255	1256	1257
63	1258	1259	1260	1260	1261	1262	1263	1264	1265	1266
64	1267	1268	1269	1270	1271	1272	1273	1274	1275	1276
65	1277	1278	1279	1280	1281	1281	1282	1283	1284	1285
66	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292	1293	1294	1295
67	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302	1303	1303	1304
68	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312	1313	1314
69	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322	1323	1324
70	1325	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332	1333
71	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342	1343
72	1344	1345	1346	1347	1347	1348	1349	1350	1351	1352
73	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362

Tabelle IV. Voraussagetabellen für den
Faktor für Alter

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
151	181	176	172	167	162	158	153	148	144	139	134	130
152	183	178	174	169	164	160	155	150	146	141	136	132
153	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143	138	133
154	187	182	177	173	168	163	159	154	149	145	140	135
155	189	184	179	174	170	165	160	156	151	146	142	137
156	190	186	181	176	172	167	162	158	153	148	144	139
157	192	188	183	178	173	169	164	159	155	150	145	141
158	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143
159	196	191	187	182	177	173	168	163	158	154	149	144
160	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156	151	146
161	199	195	190	186	181	176	172	167	162	158	153	148
162	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159	155	150
163	203	199	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152
164	205	200	196	191	186	182	177	172	168	163	158	154
165	207	202	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156
166	209	204	199	194	190	185	181	176	171	167	162	157
167	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159
168	213	208	203	199	194	189	184	180	175	170	166	161
169	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172	168	163
170	216	212	207	202	198	193	188	184	179	174	169	165
171	218	213	209	204	199	195	190	185	181	176	171	167
172	220	215	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169
173	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180	175	170
174	224	219	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172
175	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183	179	174
176	227	223	218	213	209	204	199	195	190	185	181	176
177	229	225	220	215	210	206	201	196	192	187	182	178
178	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180
179	233	228	224	219	214	210	205	200	195	191	186	181
180	235	230	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183
181	237	232	227	223	218	213	209	204	199	195	190	185
182	238	234	229	224	220	215	210	206	201	196	192	187
183	240	236	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189
184	242	237	233	228	223	219	214	209	205	200	195	191
185	244	239	235	230	225	221	216	211	207	202	197	193
186	246	241	236	232	227	222	218	213	208	204	199	194
187	248	243	238	234	229	224	220	215	210	206	201	196
188	250	245	240	236	231	226	221	217	212	207	203	198
189	251	247	242	237	233	228	223	219	214	209	205	200
190	253	249	244	239	235	230	225	221	216	211	206	202
191	255	250	246	241	236	232	227	222	218	213	208	204
192	257	252	248	243	238	234	229	224	220	215	210	206
193	259	254	249	245	240	235	231	226	221	217	212	207
194	261	256	251	247	242	237	233	228	223	219	214	209
195	262	258	253	248	244	239	234	229	225	220	216	211
196	264	260	255	250	246	241	236	232	227	223	218	213
197	266	262	257	252	247	243	238	233	229	224	219	215
198	268	263	259	254	249	245	240	235	231	226	221	217
199	270	265	261	256	251	247	242	237	232	228	223	219
200	272	267	262	258	253	248	244	239	234	230	225	220

(Fortsetzung)

58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
8	3	-1,2	-6	-11	-15	-20	-25	-29	-34	-39	-43	-48
10	5	0,0	-1	-9	-13	-18	-23	-27	-32	-37	-41	-46
12	7	2	-2	-7	-12	-16	-21	-26	-30	-35	-40	-44
14	9	4	0	-5	-10	-14	-19	-24	-28	-33	-38	-42
16	11	6	1	-3	-8	-13	-17	-22	-27	-31	-36	-41
17	13	8	3	-1	-6	-11	-15	-20	-25	-29	-34	-39
19	15	10	5	1	-4	-9	-14	-18	-23	-28	-32	-37
21	17	12	7	2	-2	-7	-12	-16	-21	-26	-30	-35
23	19	14	9	4	0	-5	-10	-15	-19	-24	-29	-33
25	21	16	11	6	1	-4	-9	-13	-18	-23	-27	-31
27	23	18	13	8	3	-1	-6	-11	-15	-20	-25	-29
29	25	20	15	10	5	1	-4	-9	-14	-18	-23	-27
31	27	22	17	12	7	2	-2	-7	-12	-16	-21	-25
33	29	24	19	14	9	4	0	-5	-10	-15	-20	-24
35	31	26	21	16	11	6	1	-4	-9	-14	-18	-23
37	33	28	23	18	13	8	3	-1	-6	-11	-16	-20
39	35	30	25	20	15	10	5	1	-4	-9	-14	-18
41	37	32	27	22	17	12	7	2	-2	-7	-12	-17
43	39	34	29	24	19	14	9	4	0	-5	-10	-15
45	41	36	31	26	21	16	11	6	1	-4	-9	-14
47	43	38	33	28	23	18	13	8	3	-1	-6	-11
49	45	40	35	30	25	20	15	10	5	1	-4	-9
51	47	42	37	32	27	22	17	12	7	2	-2	-7
53	49	44	39	34	29	24	19	14	9	4	0	-5
55	51	46	41	36	31	26	21	16	11	6	1	-4
57	53	48	43	38	33	28	23	18	13	8	3	-1
59	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10	5	1
61	57	52	47	42	37	32	27	22	17	12	7	2
63	59	54	49	44	39	34	29	24	19	14	9	4
65	61	56	51	46	41	36	31	26	21	16	11	6
67	63	58	53	48	43	38	33	28	23	18	13	8
69	65	60	55	50	45	40	35	30	25	20	15	10
71	67	62	57	52	47	42	37	32	27	22	17	12
73	69	64	59	54	49	44	39	34	29	24	19	14
75	71	66	61	56	51	46	41	36	31	26	21	16
77	73	68	63	58	53	48	43	38	33	28	23	18
79	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	25	20
81	77	72	67	62	57	52	47	42	37	32	27	22
83	79	74	69	64	59	54	49	44	39	34	29	24
85	81	76	71	66	61	56	51	46	41	36	31	26
87	83	78	73	68	63	58	53	48	43	38	33	28
89	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30
91	87	82	77	72	67	62	57	52	47	42	37	32
93	89	84	79	74	69	64	59	54	49	44	39	34
95	91	86	81	76	71	66	61	56	51	46	41	36
97	93	88	83	78	73	68	63	58	53	48	43	38
99	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40

Tabelle IV

	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
151	64	60	55	50	46	41	36	31	27	22	17	13
152	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24	19	15
153	68	63	59	54	49	45	40	35	31	26	21	16
154	70	65	60	56	51	46	42	37	32	28	23	18
155	72	67	62	58	53	48	44	39	34	30	25	20
156	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31	27	22
157	75	71	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24
158	77	72	68	63	58	54	49	44	40	35	30	26
159	79	74	70	65	60	56	51	46	42	37	32	28
160	81	76	72	67	62	57	53	48	43	39	34	29
161	83	78	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31
162	85	80	75	71	66	61	57	52	47	42	38	33
163	86	82	77	72	68	63	58	64	49	44	40	35
164	88	84	79	74	70	65	60	56	51	46	42	37
165	90	85	81	78	71	87	62	67	53	48	43	39
166	92	87	83	78	73	89	64	69	55	50	45	41
167	94	89	84	80	75	70	60	61	58	52	47	42
168	98	91	86	82	77	72	63	63	53	54	49	44
169	98	93	88	83	79	74	69	65	60	55	51	46
170	99	95	90	85	81	76	71	87	62	57	53	48
171	101	97	92	87	83	78	73	68	64	59	54	50
172	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61	56	52
173	105	100	96	91	86	82	77	72	87	83	58	53
174	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65	60	55
175	109	104	99	95	90	85	81	76	71	67	62	57
176	110	106	101	98	92	87	82	78	73	68	64	59
177	112	108	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61
178	114	109	105	100	96	91	86	81	77	72	67	63
179	118	111	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65
180	118	113	108	104	99	94	90	85	80	76	71	66
181	120	115	110	106	101	96	92	87	82	78	73	68
182	122	117	112	108	103	98	93	89	84	79	75	70
183	123	119	114	109	105	100	95	91	86	81	77	72
184	125	121	116	111	107	102	97	93	88	83	78	74
185	127	123	118	113	108	104	99	94	90	85	80	76
186	129	124	120	115	110	106	101	96	92	87	82	78
187	131	126	121	117	112	107	103	98	93	89	84	79
188	133	128	123	119	114	109	105	100	95	91	86	81
189	134	130	125	120	116	111	106	102	97	92	88	83
190	136	132	127	122	118	113	108	104	99	94	90	85
191	138	134	129	124	119	115	110	105	101	96	91	87
192	140	135	131	126	121	117	112	107	103	98	93	89
193	142	137	133	128	123	119	114	109	104	100	95	90
194	144	139	134	130	125	120	116	111	106	102	97	92
195	146	141	136	132	127	122	118	113	108	104	99	94
196	147	143	138	133	129	124	119	115	110	105	101	96
197	149	145	140	135	131	126	121	117	112	107	103	98
198	151	146	142	137	132	128	123	118	114	109	104	100
199	153	148	144	139	134	130	125	120	116	111	106	102
200	155	150	145	141	138	131	127	122	117	113	108	103

Sachverzeichnis

Überhaldensche Reaktion 90
 Abnutzungsquote 131
 — Einfluß des Alters 132
 — von Fett und Kohlenhydratkost 132
 Acetaldehyd als Zwischenprodukt des oxydativen Zuckerabbaues 293, 292
 Acetessigsäure 232, 304, 473
 — synthetische Bildung 476
 Acetonerbrechen der Kinder 313
 Acetonkörper 294, 295, 308, 313
 Acetonkörperbildung aus Acetaldehyd durch Synthesen 310
 — aus Fetten 309
 — aus ringförmigen Aminosäuren 121, 310
 Acetonurie der Kinder 314
 — der schwangeren 314, 318
 — Hunger 313
 Acetylcholin 499
 Addison's 314, 318, 567, 572
 — diabetische 314, 318, 574
 Addison'sche Krankheit 57, 572, 599
 — Fütterung bei 552, 601
 Adenose 172
 Adenin 153
 Adenin-ribosid s. Adenosin
 Adrenalin 153
 Adrenalin 159
 Adrenophosphorsäure 181, 162, 176
 Aleythide 161, 162
 Adipositas dolorosa 48
 Alkalien 129, 287, 552, 597
 — Anwendung 599
 — Bestimmungsmethoden 599
 — Entstehung im Organismus 599
 — Fütterung 599
 — Synthese 597
 Alkaliphosphorsäure 284, 288, 291
 Alkaliphosphorsäure 284
 Alkaliphosphorsäure 284
 Alkaliphosphorsäure 284

Apfelsäure 294, 292, 293
 Äquivalenztafel des K. hlenhydratgehalt von Gebacken 401
 — — — v. n. Nahrungsmitteln 314
 Ätherschwefelsäure 112
 Äthoxyphosphor 117, 622
 — Iso 522
 Agmatin 10
 Akromegali 31, 42, 705
 Alanin 291, 112
 — Konstitution 112
 — Substitutionen 601
 Albumosen 83
 Ueberhemmung n. 297
 Aldehydmutar 29
 Aldehydreaktion bei 112
 Aldehydreaktion 59
 Aldolreaktion n. 291, 478
 Alkaldehyd Dekompensierter 566
 — Kompensierter 566
 Alkalischer 31, 566
 — Beziehungen zur Kompensierten und Dekompensierten 566
 — beim Diabetes mellitus 317, 318
 — bei Rachitis 599
 — bei Tetanie 599
 Alkalischersehung f. d. Kompensierten 566
 — Kompensierter 566
 Alkalose 566, 572
 Alkalose 93, 116
 — Atmung 117ff
 — Sitz der Störung 121ff
 — Symptomatische 121
 — Therapie 124
 — Ursachen n. bei 116
 Allantoin 173, 179
 Allen'scher Test 709
 Allergien 329, 407
 Allergie 142
 Alkoholismus 486, 499, 502, 512
 Ammoniak als Zwischenprodukt des oxydativen Zuckerabbaues 293
 Ammoniak 55, 599, 609

Ammonierung v. freier hohlenstoffkette 191
 1. Aminoacrylsäuren 81
 2. Aminoacrylsäure s. Glykoll
 3. Amino-β-guanidinovaleinsäure s. Arginin
 4. Amino-carboxylsäuren s. Amino
 5. Amino-β-oxypropionsäure s. Serin
 6. Amino-propionsäure s. Alanin
 7. Amino-β-oxypurin s. Guanin
 8. Amino-purin s. Adenin
 9. Amino-säuren s. Aminosäuren
 10. Aminosäuren Abbau, unter medikament 51
 — Bildung aus Ketonsäuren 192
 — Chemie 79
 — Ernährung künstliche, mit 93
 — Synthese im Organismus 101ff
 1. Amino-β-thiopyridinsäure s. Cystein
 Ammoniakumscheidung, Vermehrung bei acidotischen Zuständen 304, 317, 573
 — Vermehrung bei Nierenkrankheiten 577
 Amylaceumtest in der Diabetes-therapie 403
 Amyloid 127
 Amyloidose 127
 Anämie bei hämolytischem Ikterus 733
 — Biermerische 531
 — Biliäres 533
 — Hämatologische 533
 — Perniciöse 531
 Anämie 530
 Anaphylactogen 142
 Anaphylaxie 142
 Anaphylaktischen 192
 Angina pectoris bei Diabetes 304
 Anhydrosäuren 216
 Anhydrosäuren 216, 322, 411

Berichtigungen.

Seite 60, Zeile 8 von unten, statt Splanchromikrie muß es heißen Splanchnomikrie			
„ 120, „ 7 „ oben, „ Benzoring	„ „ „	„ „ „	Benzolring
„ 141, 3 Marginalie, „ Anaphylarie	„ „ „	„ „ „	Anaphylarie
„ 179, Zeile 9 von oben, „ hingewissen	„ „ „	„ „ „	hingewiesen
„ 239, „ 5 „ unten, „ Carcia	„ „ „	„ „ „	Garcia
„ 240, „ 8 „ „ „ Bodzynski	„ „ „	„ „ „	Bodzinski
„ 241, „ 1 „ oben, „ Flata	„ „ „	„ „ „	Falta
„ 242, „ 8 „ „ „ Wiechowski	„ „ „	„ „ „	Wiechowski
„ 260, Schema, „ Camizzaro	„ „ „	„ „ „	Cannizzaro
„ 535, Zeile 10 von unten, statt Popbyrine	„ „ „	„ „ „	Porphyryne
„ 678, „ 9 und 10 von unten, statt nur Kollektor für das Provitamin muß es heißen nur der Kollektor für das Vitamin			
„ 682, Zeile 14 von oben, statt bisher noch nicht muß es heißen bisher noch kaum			

[illegible]

- Anorexie, primäre 56
 Anoxämie 570
 Anthropodesoxycholsäure 511, 660
 Antigen 14211
 Antikörper 143
 Antistherilitätsfaktor 691
 Arginin, Abbau 100
 — Beziehung zum Kreatin 109
 — Formel 82
 — Synthese 103
- Arterienpunkt 316, 564
 Arterio capillary fibrosis 203, 363
 Arteriosklerose
 — des Cholester
 Arthritis alkapt
 Arthritismus 192, 202
 Arthrotropie von Substanzen 124
 Arthritismus 192, 202
 Artoxin 184
- 570
 — Kußmaulsche große 351, 570
 Atmungshemmung durch
 Blausäure 73
 — durch Narkotica 73
 Atmungsmodelle 73
 Atmungsregulation, zentrale 315, 563, 569
 Atophan 183, 231
 Atophanabkömmlinge als
 Gichtmittel 232
 Atophanbehandlung der Gicht 231
 Atophanwirkung, Mechanismus der 183
 Aurantiasis cutis 555
 Autoxydation 72
 Avitaminose 67011
- Baeyer Fischersche Harn
 sauresynthese 156
 Bantingkur 49
 Belastungsprobe mit Kohlenhydraten 321
 — alimentare 321
 — Bewertung der 322
 — e saccharo 321
 — ex amylo 321
 — intravenöse 321
- Belastungsprobe mit anderen
 Zuckerarten 322
 — mit Stärke 323
 — mit Traubenzucker 321, 322
 — perorale 321
 Bence Jonescher Eiweiß
 Körper 127
 Beuzofung, Aufspaltung im
 Organismus 12011
 — orthochinoide 120
 — parachinoide 121
 — " 8
- beim Tier
 — klinische Erscheinungen 685
 — Therapie 687
- Übergang in Kreatin 110
 Betaine 105
 Biermersche Anämie 531
 Bilifuscin 528
 Bilirubin 524
- reaktion 87
 Blutdrüsenkloster, multiple (Falta) 55
 Blutfarbstoffbildung, Ort der 530
 Blutfarbstoffchemie 515
 Blutfarbstoffwechsel 515
 — Bilanz 529
 — Störungen des 530
 Blutharnsäure 175
 — bei Hautkrankheiten 205
 Blutpuffer 317, 563, 571
 — Verschiebungen innerhalb der — bei krankhaften Zuständen 572
 Blutzucker bei Arbeit 338
 — Bestimmungsmethoden
- Blutzucker Konstanz des
 — spiegels 286
 — Schwellenwert für die Niere 287
 — Verhalten bei Zuckerbelastung 287, 321
 — Verteilung auf Plasma und Blutkörperchen 288
 Bothrioccephalus anämie 533
 Bremer Williams'sche Reaktion 308
 Brenzcatechinase 550
 Brenztraubensäure als Zwischenprodukt bei der Gärung 255
 — — — des Kohlenhydrat abbaues im Organismus 263, 264
 — — — der Kohlenhydratbildung aus Fett 282
 Bronzediabetes 356, 357, 547
 Brunsthormon 709
- Cadaverin 83, 104
 — Vorkommen im Harn bei der Cystinurie 114
 — — im Kot bei gewissen Krankheiten 114
 Calciurie 643
 Calcinosis universalis 200, 60811
 Calciumcarbonatsteine 657
 Calciumstoffwechsel 59111
 — bei Calcinosis universalis 604
 — bei Hunger und Kriegsosteopathie 602
 — bei puerperaler Osteomalacie 601
 — bei Rachitis 595
 — bei Tetanie 598
 — Einfluß des Magnesiums 591
 — Epithelkörperchen und 599
 Calorienbedarf unter physiologischen Bedingungen 19
 — Berechnung des 11
 Calorienrechnung bei der Ernährung 10
 Calorientoleranz 329
 — — — bei Pankreas 74
- — des Pankreas auf den 295
 — — der Schilddrüse auf den 291
 — — chemischer Substanzen auf den 292
- Cellulose 250
 Cerasin 488, 490
 Cerebron 488
 Cerebronsäure 488
 Cerebroside 488

- Fumar-säure 121, 264 282,
237
Fuselle Entstehung bei der
alkoholischen Gärung 96
257
- Gärung alkoholische 253
— Zweite Form der 236
— Dritte Form der 236
Buttersäure 277
Fumarsäure- 257
Milchsäure 277
Garrungscoefficienter 271,
232
- Galaktose 246 247, 267
Galaktosem 378
Halle Blasen 658
— chemische Zusammen-
setzung 658
Leber 658
Gallenfarbstoff 524
Gallenfarbstoffbildung, ex-
trahepatische 627
Mechanismus der 526
Ort der 527
Gallenfarbstoffstoffwechsel
524
Störungen des 573
Gallensäurenanhäufung im
Blut, Krankheiten durch
512
Gallensäuren Chemie 511
Funktion 512
Synthese, biologische 511
Vorkommen 511
Gallensäurestoffwechsel
510ff
Cholesterin und 511
Calenstone 653
Diagnostik 663
Entstehung 660
Therapie 664
Nachstum 663
Gallenstromen 541
Gallensteinkrankheit perfora-
tionosa 513
akute 513
Cholesterin 672
Gangrän diabetische 340
Gastronomie künftliche 577
Gaucherie Krankheit 490
Pimentation der 547
Celakochronose 125
Gemwässer 320 409
Gesamtsäure 116.
Gesamtstoffwechsel im Fieber
29
Physiologie des 9
bei Hungernahrung 23
bei Überernährung 23
Geschlechtsdrüsen Einwir-
kung auf den Cranium
kate 1) 33
und Gehirnhirnstoff-
wechsel 340
- Gewichtsdrossen und
Luxationsdrossen 31
Wasserkrasse 320
spezifische dynamische
Wirkung 33
Gicht Altersdisposition 397
atypische 206
Beziehungen des Alkohols
zur 21)
des Hies zu 219
zur Konkrementbil-
dung in den akuten
Harnwegen 211
chronische 17
Drause 214
Gefäßschranplur n und
220
Gesamtstoffwechsel bei
207
tochichte 192
Geschlechtsdisposition
207
Gruppeneinteilung 159
Klinik 114
Nervenerkrankung ent-
zünftig und 220
Onkogenität d z
Haut 201
Nerven t m 201
Nerv 181 211 214
Organ und Krone 204
Respirationskrone
304
Verderbnis und 200
Zirkulation des 200
primäre 187 191
Intensivierung 222
sekundäre 187 191 214
214
Tropie Ernährung
224
medikamentöse 211
Einführung in die
233
topische 194
visceral 201
nichtgenitale 201
Gichtaffekt Klinik 114
Laktation 17
Pathogenese 190
Therapie 23
Ursachen 10
Gibienzen 213
Gichtschmerz 19
Gichtschmerz fester 220
Gichttherapie 343 191
Glucose 266
Glukosem 344
Glucosem 219 267ff
Glucoseempfindlichkeit durch
Wirkung auf das Nerv-
system 267
Glucoseentwertung im Mus-
kel 267 241
- Glucosase 264
Glucosem 268
Glucosematur 329
Glucosefekt 213 268
Glucose 219
Glucosematur 268ff 344
392
Glucosamin 87
Polle für die KH Bildung
aus Protein 271
Glucosematur 246 324
Anwendung in der Dia-
betestherapie 410
d Glucose 244
Glucose 215
Glucose 215
Glucose 215, 257
Methylglucose 247
Methylglucose 245
Glucose 244
Glucosematur 323
Glucosematur durch Alergik
203
durch Adrenalin 244 246
244ff
Alimentäre 320
chromatische 330
Einfluß des Alkohols auf
die 336
der Eiweißzufuhr auf
die 331
Süßfrucht Frkan-
lungen auf die 340
der Eiweißzufuhr auf die
371
des Insulins auf die
309
verschiedener Kohlen-
hydrate auf die 324
des Nahrungsfaktors auf
die 331
der Nahrungsbeschrän-
kung auf die 329
des Nervensystems auf
die 324
auf Ernährung Organe auf
die 371
nach Erregung 235
Geschlechtsdrüsen und
340
hormonale 323 371
Hormone 371
Hypophysen und 291 279
Vennerne und 241 290
268ff 304
bei Pancreasexstirpation
296
paralyse 74
paraprote 323
Schilddrüse und 291 279
Schwangerschaft 364
durch ehmische Stoffan-
reicherung in Nadelwegen 271
transmutierte 314

Hydrogenium 11 600 601 117 118 119 120

Hydrogenium

- Hydroa aestivale 543
- vacciniforme 543
- vesiculo-bullosum 543
- Hydrochin messigsäure s. Homogentisinsäure
- Hypercholesterinämie 507ff
- Hypergonialismus 61
- Hyperglucämie, Aderlaß 293
- Adrenalin 288
- Einfluß des Insulins 300
- bei Pankreasextirpation 297
- Phloretin 293ff
- Salz 293
- Thyreoidin 291

- Hypogonitalismus 42
- Hypoglucämie 303, 304
- nach Leberausschaltung 304
- nach Leber und Pankreasextirpation 304
- Insulin — 306
- Hypohydrie 563
- Hypokapnie 563
- Hypophyse, Anatomie 705
- Funktion auf den Graviditätsatz 31
- Entwicklungsgeschichte 705
- Erscheinungen klinische bei Störungen der Hypophysenfunktion 705
- Luxuskonsumption und 32
- Hypophysenhinterlappen hormone 706
- chemische 707
- Testierung
- Hypophysenhormon in Anwendung 704
- Hypophysenvorderlappen hormone 704
- Hypophysenvorderlappen hormone und Ovulation 710
- Anwendung 711
- chemische Eigenschaften 711
- Hypophysin 32
- Hypophysinreflex 609
- Hypothalamus 245
- Hypothermie Stoffwechsel bei 20

Hydrogenium

- Idiosynkrasie 141
- Ikterus 541
- Entstehungsursachen 541
- Formen 541
- hepato-renal 541
- mechanischer 541
- neonatorum 41
- pleiochromer 541
- Stauungs 541
- Imidazolalanin s. Histidin
- Injektoren 6
- Indalamin s. Freiziphan
- Infiltration f. f. 480
- Injektoren 11

Injektoren

plumbeo-lanulato

Insulin

- Einfluß auf den Fettstoffwechsel 303
- — auf die Hypoglykämie 300 302
- — auf die Kettenkörperausscheidung 301
- — auf den Kettenkörpergehalt des Blutes 301
- — auf das Leberglukogen 301
- — auf den B. Q. 303
- — auf den respiratorischen St. f. f. 301
- — auf den Wasserwechsel 402 403
- — auf die Zuckerausscheidung 301
- Nebenwirkungen 42
- resistente Fälle 433
- Insulinbehandlung des Coma diabeticum 4

- — — Fettstoffwechsel und 440
- — — und Hypertonie 444
- Insulinherstellung 295ff
- Insulinlöslichkeit 299
- Insulinhypoglykämie 304
- 431
- Insulininjektionen 441
- 443
- Insulinmetabolismen 452
- Insulinmische 432
- Insulintherapie des Diabetes 412

Insulin

- Insulintherapie des klinischen Diabetes 427
- Insulinverteilung, rationale 416
- Insulinwirkung Theorie 358
- Insulin 250 410
- Ischolesterin 493
- Isohydrie Gesetz der 11
- Isohydrie 574
- Isoleucin 81
- Isomerie, optische 79
- Jodatphan 664
- Jalbasolow 29
- Jalobirin 702
- Jalotetrazin 663 664

- Kachexie hypophysäre (Simmonds) 59 704
- Kammerers Porphyrin 517, 526

Kalium

- Kaliumchlorid 584
- Kalkausscheidung 702
- Kalkbedarf 591
- Kalkbelastung 593
- Kalkbilanz 511
- bei Calcineo universalis 604
- bei Rachitis 5
- bei Tetanie 593
- Kalkhalt 603
- Kalkmindererträge in den Organen 602
- Kalkretention 592
- Kalkverluste 481
- Kalkvergiftung 593
- Kalkwerte des Serum bei Rachitis 604
- — bei Tetanie 594

- Katarakt 70
- Katarakt diabetischer 306
- Kephalin 437
- Keratomalacie Klinik 672
- Therapie 674
- Ketonaldehydmutase 262
- Kettenkörper 240 304 476
- Entstehungsursachen 311
- Herkunft 309
- Nachweis und Bestimmungsmethoden 304
- Ketonurie 290 297
- Einfluß des Alkohols auf die 326
- der Eiweißzufuhr auf die 323
- der Fettzufuhr auf die 323
- des Insulins auf die 301
- der Muskelatmung auf die 329
- postoperative 314
- der Schwangeren 314
- Ketten-Gicht 194

- Knoten Heberdusche 199
 — Kalk 200
 — rheumatoide 199
 Kochsalzausscheidung 585
 — bei krankhaften Zustan-
 den 585, 626
 Kochsalzbestand 585
 Kochsalzentziehung 585
 Kochsalzretention bei extra-
 renalen Ödemen 588
 — bei fieberhaften Erkran-
 kungen 587
 — bei Nierenkrankheiten
 587
 Kochsalzzufuhr 585
 Koferment des Muskels 261
 Kohlenhydratabbau in der
 Leber 261, 263
 — im Muskel 258ff, 274
 — intermediärer 257ff
- Kohlenhydrattoleranz 320
 Kohlenhydratzulagen in der
 Diabetestherapie 400
 Kohlenhydrate, Chemie 243
 — Physiologie 253
 — Schicksal im Magen-
 Darmkanal 266
 — Ersatz 400, 409
 Kohlenhydratstoffwechsel,
 Einfluß des Nervensy-
 stems 284
 Kohlensäurebindungskurve
 316, 564
 Kohlensäuredefizit, dekom-
 pensiertes 565
 — kompensiertes 565
 Kohlensäurespannung, alveo-
 lare 314, 564
 — — beim Diabetes mellitus
 315, 375
 — im Blut 314
 — — — — —
 — — — — —
 — — — — —
 — — des Schlates 567
 Kohlensäureüberschuß, de-
 kompensierter 566
 — kompensierter 566
 Kollaps, komatöser 349
 Kolloide 578
 — Einfluß der Elektrolyte
 auf die 580
 Komacylinder 352, 363
 Kompensationstheorie von
 Rühner 16
 Konkrementbildung in den
 Gallenwegen 658
- Konkrementbildung in den
 ableitenden Harnwegen
 653
 Konzentration der Gewebs-
 safte und Sauerstoffver-
 brauch 25
 Koproporphyrin 517ff, 535,
 536, 537
 — Iso 522
 Koprosterin 496, 497, 499,
 502, 512
 Kost, vegetarische 582
 — Roh 582
 Kreatin, Formel 106
 — Funktion im Organismus
 107
 — Synthese 110
 — Vorstufen 108
 Kreatingehalt des Blutes 111
 Kreatinphosphorsäure 107
- genen Eiweißstoffwech-
 sels 106
 Kreatinbelastung als Nie-
 renfunktionsprobe 111
 Kreislaufhormone 714
 p Kresol 119
 Kretinismus 30
 Kriegssosteopathie 602
 Krystalloide 578
 Kropfproblem 702
 kryptopyrrol 520
 Kryptopyrrolo-carbonsäure
 520, 524
 kuhmilchdiagnose 144
 kuppelungsreaktion, direkte
 527, 545
 — indirekte 527, 545
 knäusmaulische Atmung 351,
 570
 Kynurensäure 100
 kymne 89
- 337
- Leber, Bedeutung für den
 Wasserhaushalt 627
 Leberglucogenbildung 267
 — unter Insulin 301ff
 Leberglucogendystasierung
 289
 Leberglucogenfixation 389
 Leberstoff 532, 713
 Lecithin 486
 Leistungszuwachs 13
 Leucin 81, 114, 115, 271
 — Bedeutung für die Kohlen-
 hydratbildung aus Eiweiß
 271
 — Konstitution 81
 Leucinausscheidung bei
 Cystinurie 114
 — bei akuter gelber Leber
 atrophie 115
 Liesegangsche Ringe 663
 Lignozerinsäure 487, 488
 Lipamie 307, 482
 Lipasen 470
 Lipatrophia circumscripta 64
 Lipochrome 554
 Lipodystrophia progressiva
 (Simons) 63
 Lipoidamie 307
 Lipidstoffwechsel 480
 Lipurie 482
 Lithocholsäure 487, 510
 Lösung aequilibrirte 549
 Luftbrote 401
 Lungenabsatz bei Diabetes
 358
 Lungengangran bei Diabetes
 358
 Lutein 554
 Luxuskonsumption 26, 136
 Lysin, Anwendung als
 Gichtmittel 233
 Lysin, Bedeutung für die
 Kohlenhydratbildung aus
 Eiweiß 271
 — Formel 83
 — Synthese 103
 — Übergang in Putrescin
 104
 Lysinausscheidung bei
 Cystinurie 114
 Lyxetol, Anwendung als
 Gichtmittel 233
- Magentetanie 586
 Magerkeit, endogene 54
 Magersucht cerebrale 62
 — mit epinephralen hyper-
 genitalen Zeichen 61
 — Erscheinungen klinische
 54
 — hypophysäre 58, 706
 — atrophische Form 59
 706
 — mit genitalen Zeichen
 59
- Lactose 247, 267
 Lactosurie, puerperale 369,
 378
 — Schwangerschafts 369,
 378
 Langerhanssche Inseln, Be-
 deutung für den Kohlen-
 hydrathaushalt 296, 311ff
 — Pathologisch anatomi-
 sche Veränderungen der-
 bei Diabetes 383
 Laugenvergiftung, experi-
 mentelle 574

[illegible]

- Opsopyrrol 520, 522
 Opsopyrrolcarbon-säure 520
 Ornithin 82
 — Entstehung aus Arginin 100
 — Übergang in Cadaverin 104
 — — in Prolin 85
 Ornithinbetain 103
 Oryzamin 687
 Osazon 251
 Osmose, anormale 610
 Ozon, Anwendung in der Diabetestherapie 411
 — — — — — 541
 Oxalsäurestoffwechsel 500
 Ovalurie 650
 Ovalursäure 652
 Oxanthin 411
 2 Oxy 6 aminopyrimidin a Cytosin
 β Oxybuttersäure 290, 292, 308, 473
 — Olfwirkung 318, 319
 β Oxybuttersäureglucosid 280, 312
 Oxycholesterine 501, 512
 Oxydase 70
 β Oxydation 99, 473ff.
 — Mechanismus 475
 Oxydation, biologische 71
 — katalytische 72
 Oxydationstheorien 72ff.
 β Oxyglutaminsäure 82
 Oxyprolin 85
 Oxypurine 153
 6 Oxypurin a Hypoxanthin 153
 Oxyprolylhypothese Troense gaards 88
 , Oxyprolylindol a carbon saure a Oxyprolin
 Oxytocin 707
 Palmitinsäure 468
 Pankreasdiabetes, experimenteller 295
 Pankreasfettgewebnekrose 666
 Pankreassteine 666
 — Klinische Erscheinungen 667
 Paraoxyphenylalanin a Tyrosin
 Paraoxyphenyläthylamin 104
 Paraoxyphenylbrenztraubensäure 118, 119
 — Chinon der 119
 Paraxanthin 179
 Pentosurie 378
 Pepsin 60
 Pepsinasen 90
 Peptide 87
 Peptone 89
 Peroxydasen 76
 Petrénkost 335, 399
 Phenol, Paarung mit Glucuronsäure 257
 Phenylalanin, Abbau 100, 117ff.
 — Formel 83
 — Synthese 103
 Phenylglucosazon 251
 203
 293ff.,
 293ff.,
 Phosphagen 107
 Phosphatasecheidung bei mangelnder Zufuhr 590
 Phosphatbedarf 589
 Phosphatbestand 589
 Phosphatretenion bei übermäßiger Zufuhr 590
 Phosphatwerte des Serums bei Rachitis 596
 — — — bei Tetanie 598
 Phosphatase 254
 Phosphatase 254
 Phosphatide 486
 — Abbau im Darmkanal 490
 — Bedeutung im Zellstoffwechsel 483
 — Chemie 486
 — Resorption 490
 — Synthese im tierischen Organismus 489
 Phosphatstoffwechsel 589ff.
 Phosphaturie 642
 — Ätiologie 642
 — Symptome, klinische 645
 — Therapie 646
 Phosphor d Ribosesäure 161
 Photosensibilisierung durch Porphyrine 537
 Pheonin 488
 Phyllopyrrol 520
 Phyllopyrrolcarbon-säure 520
 Phytosterine 493
 — Resorption 499, 665
 Pigmentation bei Alkaptonurie 123, 554
 — bei Melanosis 553
 — bei Morbus Addison 552
 — bei Morbus Gaucher 547
 — bei Ochronose 124
 Pigmente, die sich vom Blut u Gallenfarbstoff ableiten 547
 Pigmente, die sich von Eiweißspaltprodukten ableiten 549
 — die sich von cyclischen Kohlenwasserstoffen ableiten 554
 — Harn 548
 Pigmentflockung, intrahepatische 661
 Pigmentsteine, erdige 660
 Pigmentstoffwechsel 547
 Pigmentzirkose 336, 357, 547
 Piperazin, Anwendung als Gichtmittel 233
 Piperidin, Anwendung als Gichtmittel 233
 Piqure 294ff., 289
 Pituitrin 32, 709
 Pituglandol 32
 Pleiochromie 544
 Pneumaturie bei Diabetes 364
 Poikilopikrie 577
 Polycythämia rubra 534
 Polycyneritis gallinarum 682
 Polysaccharide 247
 Polyurie 343 629ff.
 — diabetische 343, 630
 — bei Epilepsie 629
 — bei cerebralen Krümen und Hypertonie 629
 — bei Migräne 629
 — bei Pyeloneurkrankungen 629
 — bei Schrumpfnieren 629
 — bei Stenokardie 629
 — bei paroxysmaler Tachykardie 629
 — Zwangs 629
 Porphin 522
 Porphyrie 517, 519, a a.
 — Porphyrinurie
 Porphyrinrankheiten bei Tieren 541
 Porphyrinsynthese, künstliche 521
 Porphyrine 516
 — Eigenschaft, photosensibilisierende 537
 — Harntätigkeit 518, 535
 — Nachweis 536
 — Vorstufen 536
 — Verhalten im Stoffwechsel 537
 Porphyrinogen 519
 — Ausscheidung von 536
 Porphyrinuria acuta 541
 — acuta toxica 542
 — — — sulfonatica 543
 — — — trionalica 543
 — — — nach Typhus 543
 — — — nach anderen Giften 543
 — chronica 543
 — congenita 539

Sachverzeichnis

- Vitamin D Beziehung der Sterine zur Vitamin D Stufe 677
 — Differenzierung von Vitamin A und D 677
 — Einwirkung des Lichtes auf die Verstufe 677
 Vitamin E 671
 — Ertragspflanzen 671
 — Wachstums 672
 Vitamine 670
 — Begriffsbestimmung 670
 — Berechnung 671
 — Geschichte der 671
 — Mengenverhältnisse 672
 — Schlüßfolgerungen durch übermäßige Zufuhr 672
 Vogelmilch Fett 707
 Vogelzucht 237
 Vorkaufsmaß 130
 Vorkaufsweiß 137
 Wachstumsvitamin 612
 Wärmehaushalt nervöser Regulationsmechanismus des 14
 Wärmeregulation, Ausschüttung der physikalischen 15 20
 — — der physikalischen und chemischen 15 20
 — chemische 14 20 21
 — physikalische 14 20 21
 — Störung der — im Fieber 21
 Wärmereizentrum 14
 Warburgs Oxydationsstadium 72
 Wasseralgabe 614
 — Abhängigkeit vom Salzbestand 616
 — durch den Darm 615
 — durch die Haut 615
 — durch die Lunge 615
 — durch die Niere 615
 Wasseraufnahme 614
 Wasserbestand des Körpers 609
 Wasserbilanz 614
 Wassergehalt der Lymphe 609
 — des Plasmas 609
 Wasserhaushalt 609
 — Atrialinwirkung auf den 626
 — hormonale Einflüsse 613, 626
 — Insulinwirkung auf den 627
 — nervöse Einflüsse 627
 — Wirkungen pharmakologische, auf den 635
 Wasserretention nach Alter, Salz und Blutverlust 617
 Bedeutung des Na 617
 — bei Fieber 635
 — bei Infektionskrankheiten 635
 — bei Stoffumsatz 618
 Wasserverlust im Hunger 619
 Wasserzucker Wirkung, von mehreren 615
 Wasserstofflaccapoor 74
 Wasserstoffmengenkonstanten Bedeutung, für physikalische Vorgänge 659
 Bestimmung, der 744
 Wasserwechsel Einfluß der Hypophyse 620
 — der Leber 627
 — der Ovarien 628
 — des Pankreas 627
 — der Schilddrüse 620
 Wertigkeit biologische der Eiweißkörper 133
 Feststellung derselben 133
 Wiederts Oxydationsstadium 74
 Williamson Bremerische Reaktion 205
 Wirkung spezifisch-lymatische 16 706
 — von Eiweiß 16, 136
 — von Fett 17
 — von Kohlenhydraten 18
 — sekundäre 16, 26
 Wittepeptonreflex 673
 Xanthelaema 354 506, 551
 Xanthin 154
 — 1, 7 Dimethyl 179
 — Hetero- 171
 — 1 Methyl 179
 — 7 Methyl 179
 — Para 179
 Xanthin d riboside Xanthin 154
 Xanthinoxidase 172
 Xanthinsteine 657
 Xantholirubinsäure 525
 Xanthoma diabetikum multiplex 354 505 506
 Xanthophyll 554
 Xanthorubin 524 545 554
 Xanthosin 160
 Xanthosin diabetikum 355 506, 541
 Xerophthalmie Klinik 672
 — Therapie 674
 Zelleinschlußweiß 129
 Zirkulationsfunktion 713
 Zirkulationshormon 713
 Zucker Phosphorsäure-Ester 181
 — Bedeutung für die alkoholische Gärung 254
 — — für die Muskelkontraktion 254
 Zuckerkörpern qualitative 250
 Zuckerkörpern 255
 Zuckerkörpern 31 705
 Zuckerkörpern 253

- Stärke, pflanzliche 248 249, 266
 — tierische 249
 Status thymico lymphaticus 705
 Stearinsäure 468
 Steinbildung in den ableiten den Harnwegen 653
 — Beziehung des Vitamin A zur 662
 — Material 657
 — Ursachen 653
 Steinkolik, Bild klinisches 657
 — Therapie 658
 Sterine 493ff
 — Beziehung zu 504ff
 Stickstoffausscheid
 kot 6
 — im Schweiß 6
 — im Urin 6
 Stickstoffgleichgewicht 130
 — durch parenterale Eiweiß 130 92
 Stillerscher Haaraus
 Stoffumsatz im Fieber 21
 — im Hunger 22
 — bei konsumierenden Krankheiten 24
 — in der Rekonvaleszenz 24
 — bei Störungen der Wärme regulation 20
 — bei Überernährung 25
 — bei Unterernährung 23
 Substanzen antiketogene 335, 402
 — ketogene 335, 402
 Sulfatide 488
 Synthalin 454
 Syntheseder N freien Kohlen stoffsketele der Ammo säuren 102
 — der ringförmigen Amino sauren 103
 Tartronsäure 178
 Taurin 113 511
 Taurocholsäure 511 669
 Testiculin 712
 Tetanie 598
 — Arbeits 599
 — der Erwachsenen 599
 — Graviditäts 599
 — Magen 596
 — parathyreoprive 599
 — Therapie 600
 Tetheln 32 708
 Tetraglucosan Anwendungen der Diabetestherapie 411
 Tetraiodphenolphthalein 663 664
 Tetrapyrylathane 522
 Thymin 156
 Thymusdrüse, Physiologie 704
 Thymusnucleinsäure, Aufbau 165
 — Kohlenhydratgruppe der selben 166
 — Spaltstücke einfache 165
 Thyreoidin 52 291, 620, 703
 — Annen lung des 52 703
 — Wirkung auf den Wasser wechsel 620
 Thyreoidinbasedow 29
 — 1. 561
 — Synthese 701
 — Wirkung stoffwechsel steigernde 29
 — 1. 561
 Toluylendiamin, Wirkung 627, 634 644
 Toplus Anatomie, patholo gische 205
 — Differentialdiagnose ge genüber anderen Kno tenbildungen 199
 — Entstehung 198
 — Knochen 222
 — Ohr 199
 — Röntgen 222
 Tophusbildung Mechanismus der 215
 Traugott Staubscher Effekt 371
 2 6 8 Trioxypurine a Harn saure
 Tripalmitin 469
 Triphosphonucleinsäure 163
 Trypsin 90
 Trypsasen 90
 Tryptophan Abbau 100
 — Formel 84
 — Synthese 103
 Tryptophanausscheidung bei Cystinurie 114
 Turacin 518
 Tyrosin Abbau 100, 117ff.
 — Formel 83
 — Synthese 103
 Tyrosinausscheidung bei Cystinurie 114
 — bei akuter gelber Leber atrophie 114
 Tyrosinase 76, 550 554
 Tyrosinasewirkung Necta nismus 550
 Uracil 157
 Uracil Cytosin Dinucleotid 163
 Uracil d ribosid a Uridin
 Urämie und Säurevergiftung 576
 Uramil 156
 Uratabscheidung Ursachen der — bei der Gicht 187
 Uratohistechie 180
 Uraturie a Uricurie
 Uricase 173
 Uricolyse 173ff
 Uricooxydase 173
 Uricurie 647
 — Beziehungen zur Gicht 648
 — 619
 Uridin 100
 Uridinphosphorsäure 163
 Urobilin 524
 Urobilinogen 524 529
 Urokaninsäure 100
 Uroporphyrin 617ff., 633, 536 537, 638 639
 Urostealithe 483
 Urotropin, Anwendung in der Gichttherapie 233
 Valin 81
 Vasopressin 707
 Verbrennungswärme physio logische von Eiweiß 10
 — von Fett 10
 — von Kohlenhydrat 10
 Verkalzung 593
 — Mechanismus 594
 Verseifung 469
 Vigantol 505 678
 Virilismus 699
 Vitamin A 672
 — antikeratomalacisches 672
 — antixerophthalmisches 672
 — chemische Natur 672
 Vitamin ansatzförderndes 692
 Vitamin B 682
 — antineuritisches 682
 — chemische Natur 684
 — Vorkommen 685
 Vitamin C 687
 — antiskorbutisches 687
 — Gehalt von Nahrungsmitteln 691
 — chemische Natur 688
 — Vorkommen 688
 Vitamin D 675
 — antirachitisches 675

- Vitamin D Beziehung der
 Sterne zur Vitamin D
 Vorstufe 677
 — Differenzierung von Vi-
 amin A und D 677
 — Einwirkung des Lichtes
 auf die Vorstufe 677
 Vitamin E 691
 — Fortpflanzungs 691
 — Wachstums 692
 Vitamine 670
 — Begriffsbestimmung 670
 — Bezeichnung 671
 — Geschichte der 670
 — Mengenverhältnisse 692
 — Schädigungen durch über-
 mäßige Zufuhr 692
 Voegtlin Einheit 707
 Vogelricht 237
 Vortisches Kostmaß 130
 Vorratseweiß 137
 Wachstumsvitamin 692
 Warmehaushalt nervöser
 Regulationsmechanismus
 des 14
 Wärmeregulation Ausschalt-
 ung der physikalischen
 15 20
 — — der physikalischen
 und chemischen 15 20
 — chemische 14 20 21
 — physikalische 14 20 21
 — Störung der — im Fieber
 21
 Warmezentrum 14
 Warburgs Oxydationstheorie
 72
 Wassergehalt 614
 — Abhängigkeit vom Salz-
 bestand 616
 — durch den Darm 615
 — durch die Haut 615
 — durch die Lunge 615
 — durch die Niere 615
 Wasseraufnahme 614
 Wasserbestand des Körpers
 608
 Wasserbilanz 614
 Wassergehalt der Lymphe
 609
 — des Plasmas 609
 Wasserhaushalt 608
 — Adrenalinwirkung auf den
 626
 — hormonale Einflüsse 619
 626
 — Insulinwirkung auf den
 637
 — nervöse Einflüsse 627
 — Wirkungen pharmako-
 logische auf den 630
 Wasserretention nach Ader-
 laß und Blutverlust 617
 — Bedeutung des Na 617
 — bei Fettleibigkeit 619
 — bei Fieber 635
 — bei Infektionskrankhei-
 ten 635
 — bei Stoffansatz 618
 Wasserverlust im Hunger
 619
 Wasserzuluhr Wirkung ver-
 mehrter 615
 Wasserstoffacceptor 74
 Wasserstoffionenkonzentra-
 tion Bedeutung für phy-
 siologische Vorgänge 659
 — Bestimmung der 660
 Wasserwechsel Einfluß der
 Hypophyse 620
 — — der Leber 627
 — — der Ovarien 676
 — — des Pankreas 627
 — — der Schilddrüse 620
 Wertigkeit biologische der
 Eiweißkörper 133
 — Feststellung derselben
 133
 Wielands Oxydationstheorie
 74
 Williamson Bremersche Re-
 aktion 308
 Wirkung spezifisch-dyna-
 mische 16 706
 — — von Eiweiß 16 136
 — — von Fett 17
 — — von Kohlenhydraten
 16
 — sekundäre 16 26
 Wattleptonreflex 609
 Xanthelasma 304 506 554
 Xanthin 154
 — 1 7 Dimethyl 179
 — Hetero- 171
 — 1 Methyl 179
 — 7 Methyl 179
 — Para 179
 Xanthin d ribosid a Xantho-
 sin
 Xanthinoxidase 177
 Xanthinsteine 657
 Xanthohilrührsäure 525
 Xanthoma diabeticum mul-
 tiplex 354 507 506
 Xanthophyll 554
 Xanthorub n 528 540 554
 Xanthosin 160
 Xanthosin diabetica 355 506
 504
 Xerophthalmie Klinik 672
 — Therapie 674
 Zellenabschlußweiß 129
 Zirbeldrüsenfunktion 713
 Zirbeldrüsenhormon 713
 Zucker Phosphorsäure-Ester
 161
 — Bedeutung für die alko-
 holische Gärung 204
 — — für die Muskelkontrak-
 tion 208ff
 Zuckerproben qualitative
 250
 Zuckerstich s. Piqure
 Zuckerzentrum 235
 Zwergwuchs 31, 705
 Zymase 253

Müller-Seifert

Taschenbuch der medizinisch-klinischen Diagnostik

Bearbeitet von Dr Friedrich Müller

Professor der Medizin in München

25 unveränderte Auflage. Mit 140 zum Teil farbigen Abbildungen
im Text und 4 farbigen Tafeln 418 Seiten 1929 RM 16 80

Die unmittelbare Krankenuntersuchung

Arztliches Sehen, Hören und Fühlen

Von Dr Paul Martini

a. o. Professor an der Universität München

Mit 35 Abbildungen im Text VIII, 246 Seiten 1927 Gebunden RM 8 70

gut geschriebenes Buch mit Interesse durchgelesen und kann es nur auf das wärmste
empfehlen - *Klinische Wochenschrift.*

Allergische Diathese und allergische Erkrankungen

(Indiosynkrasien, Asthma, Heufieber, Nesselsucht u. a.)

Von Professor Dr Hugo Kämmerer, München

Leiter des Ambulatoriums der 2. Med. u. Klinik

VIII, 210 Seiten 1926 RM 13 50, gebunden RM 16 20

Aus den Besprechungen

nicht rein wissenschaftlich interessiert sind, große Anerkennung finden — Der große
Wert des Buches liegt darin daß es jedem hier Forschenden eine sehr brauchbare
und gediegene Stütze in die Hand gibt und dadurch eben auch zu experimenteller
Weiterforschung auffordert — *Medizinische Klinik*

Klinische Physiologie

Von

Professor Dr. Bernhard Stuber

Oberarzt an der medizinischen Klinik der Universität Freiburg i. Br.

I. Teil

Mit 3 Abbildungen und 9 Tabellen im Text. VIII, 150 Seiten. 1926 RM 9 60

Aus den Besprechungen

„Das Buch ist aus Vorlesungen entstanden, die der Verfasser über klinische Physiologie an der mit klinisch wechsel die Fette, die Ch übersichtlich behandelt Die Verbindung mit klinischen Problemen wird überall gewahrt Zahlreiche Literaturangaben sind den Darlegungen beigegeben und machen somit das klar verfaßte Buch für den Forschenden wertvoll“

Zentralblatt für innere Medizin

II. Teil

Mit 17 Abbildungen im Text. VI, Seite 151—293 1927 RM 10 50

Aus den Besprechungen

„Die vorliegende Lieferung umfaßt Verdauung, Pathologie des Magen-Darmkanals, das endotoxische System, Ikterus, extrahepatische Gallenstauung, Lebererkrankungen, unsere bei der Besprechung des ersten ausgezeichneten Werk handelt nur wieder als eine wertvolle Hilfe schätzen lernen“

Wiener klinische Wochenschrift

III. Teil: In Vorbereitung

Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen

Von

Professor Dr. E. Grafe

Direktor der medizinischen Universitäts-Poliklinik in Rostock

VI, 523 Seiten 1923 RM 12 —

